

Fisiologia

Aplicada à Psicologia

Célia Martins Cortez
Dilson Silva



GUANABARA  KOOGAN

Fisiologia Aplicada à Psicologia



Fisiologia Aplicada à Psicologia

Célia Martins Cortez

Professora Adjunta do Departamento de Ciências Fisiológicas da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Doutora em Ciências Físicas; Mestre em Biologia; Psiquiatra; Médica e Física.
Pós-Doutorado em Bioinformática na Universidade de São Paulo – São Carlos (USP-SC)

Dilson Silva

Doutor e Mestre em Biologia.
Pós-Doutorado em Biofísica na Universidade de São Paulo (USP)



GUANABARA



KOOGAN

NOTA DA EDITORA: A área da saúde é um campo em constante mudança. As normas de segurança padronizadas precisam ser obedecidas; contudo, à medida que as novas pesquisas ampliam nossos conhecimentos, tornam-se necessárias e adequadas modificações terapêuticas e medicamentosas. Os autores desta obra verificaram cuidadosamente os nomes genéricos e comerciais dos medicamentos mencionados, bem como conferiram os dados referentes à posologia, de modo que as informações fossem acuradas e de acordo com os padrões aceitos por ocasião da publicação. Todavia, os leitores devem prestar atenção às informações fornecidas pelos fabricantes, a fim de se certificarem de que as doses preconizadas ou as contra-indicações não sofreram modificações. Isso é importante, sobretudo em relação a substâncias novas ou prescritas com pouca frequência. Os autores e a editora não podem ser responsabilizados pelo uso impróprio ou pela aplicação incorreta do produto apresentado nesta obra.

Os autores e a editora empenharam-se para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores dos direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos caso, inadvertidamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Copyright © 2008 by

EDITORA GUANABARA KOOGAN S.A.

Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet, ou outros), sem permissão expressa da Editora.

Travessa do Ouvidor, 11

Rio de Janeiro, RJ — CEP 20040-040

Tel.: 21-3970-9480

Fax: 21-2221-3202

gbk@editoraguanabara.com.br

www.editoraguanabara.com.br

Editoração Eletrônica: APX COMUNICAÇÃO VISUAL LTDA

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ.

C858f

Cortez, Célia Martins

Fisiologia aplicada à psicologia / Célia Martins Cortez, Dilson Silva. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2008.

il. ;

ISBN 978-85-277-1383-2

I. Fisiologia humana. I. Silva, Dilson. II. Título.

07-3453.

CDD: 612

CDU: 612

10.09.07

12.09.07

003435

Prefácio

Algumas poucas palavras,

Gostaríamos de agradecer a vocês alunos, leitores, pela aquisição do livro. Esperamos que ele venha a contribuir para tornar mais claro e facilitar o entendimento dos mecanismos fisiológicos responsáveis por dar conta do controle das nossas múltiplas e simultâneas atividades, que são parte, na maioria das vezes, de processos que envolvem sistemas muito complexos. Afinal, somos nós, humanos, constituídos por um conjunto de sistemas fortemente integrados, que é o resultado de um processo evolutivo ímpar entre os organismos vivos. Esse conjunto vem sendo aperfeiçoado continuamente pelo treinamento, diante da necessidade de vencer os desafios da adaptação, impostos por novas situações e novos ambientes. Somos, ainda, seres dotados de capacidade quase ilimitada para criar e alterar tanto situações como ambientes, produzindo um mundo tão dinâmico, que precisamos urgentemente refletir sobre as condições dos nossos sistemas orgânicos de controle de assimilar e de se adaptar a esses novos padrões.

Este livro foi estruturado com base na experiência do ensino da disciplina de Fisiologia nos cursos de Graduação em Psicologia e é orientado tanto aos estudantes quanto aos profissionais que queiram manter-se atualizados ou desejem ter em mãos um conjunto de textos e referências sobre os tópicos abordados. Ao longo desta incursão pelos nossos sistemas, o nosso foco estará sempre voltado para o aspecto do mecanismo e do controle fisiológico de cada função, embora, para isso, tenha sido necessário apresentar as estruturas anatômicas que lhes dão suporte.

Por fim, agradecemos também a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste empreendimento, à nossa família, aos amigos que nos incentivaram a levá-lo adiante e aos nossos editores, que o acolheram com muita distinção e apreço.

OS AUTORES

Conteúdo

UNIDADE I – BASES DA NEUROFISIOLOGIA

1 A Membrana Biológica, 3

- Breve Histórico, 3
- Lipídios da Membrana, 4
- Proteínas da Membrana, 5
 - O Glicocálix, 6
- Transporte Através da Membrana, 7
 - O Transporte Passivo, 7
 - O Transporte Ativo, 7
 - Proteínas Carreadoras, 9

2 A Bioeletrogênese e o Impulso Nervoso, 10

- Princípios que Regem o Equilíbrio da Membrana, 10
 - Princípio da Equiosmolaridade, 11
 - Princípio da Neutralidade Elétrica, 11
 - Bomba de Sódio-Potássio, 11
 - Registro do Potencial de Repouso, 11
 - O Potencial de Ação, 13
 - Características do Potencial de Ação, 15
- Classificação das Fibras Nervosas, 17

3 Transmissão Sináptica, 18

- Sinapses Químicas, 18
 - Mecanismo Geral da Transmissão Sináptica, 19
 - Características da Transmissão Sináptica, 20
- Processamento de Informações nos Neurônios, 21
- Neurotransmissores e seus Receptores, 22
 - Acetilcolina, 23
 - Catecolaminas, 24
 - Serotonina, 26
 - Histamina, 26
 - Aminoácidos Neurotransmissores, 27
 - Ácido Gama-aminobutírico, 27
- Mediadores ou Moduladores Sinápticos, 27

4 Circuitos Neurais, 29

- Circuitos Neurais Básicos, 29
 - Circuitos Divergentes, 29
 - Circuitos Convergentes, 30
 - Circuitos de Descargas Repetitivas, 31
 - Circuitos de Controle Pré-sináptico, 32

5 Cérebro e Córtex Cerebral, 33

- Telencéfalo, 33
 - Lobo Frontal, 34
 - Lobo Parietal, 36
 - Lobo Temporal, 36
 - Lobo Occipital, 36
 - Lobo Insular, 36
 - Lobo Límbico, 36
 - Centro Branco Medular do Telencéfalo, 37
 - Núcleos da Base do Telencéfalo, 38
- Diencéfalo, 39
 - Tálamo, 40
 - Hipotálamo, 40
 - Epitálamo, 40
 - Subtálamo, 41
- Estrutura e Funções do Córtex Cerebral, 41
 - Estrutura do Neocórtex, 41
 - Citoarquitetura e Organização Laminar do Neocórtex, 42
 - Processamento de Informação no Córtex, 43
 - Lateralização Cerebral, 44
 - Funções do Córtex Fronto-parietal, 44
 - Funções do Córtex Temporal e do Límbico, 46
 - Funções do Córtex Occipital e do Lobo Insular, 47

UNIDADE II – FISIOLOGIA SENSORIAL E MOTORA

6 Somestesia, 51

- Receptores, 51
 - Adaptação dos Receptores, 51
 - Classificações dos Receptores, 52
 - Mecanorreceptores, 52
 - Termorreceptores, 53
 - Nocirreceptores, 53
 - Receptores Eletromagnéticos, 54
 - Quimiorreceptores, 54
 - Estrutura do Tegumento e Receptores, 55
 - Transdução dos Estímulos, 56
 - Interpretação Psíquica das Sensações, 57
 - Intensidade do Estímulo, 57
 - Modalidades da Sensação, 58
- Vias Somestésicas, 58
 - Via Dorsal da Medula ou Via Epicrítica, 59
 - Via Espino-talâmica Antero-lateral, 60
 - Via Espino-cerebelar, 60

- Controle Hipotálamo-hipofisário Através do Líquor, 120
 - Funções dos Hormônios da Adeno-hipófise, 120
 - Regulação da Hipófise pelo Hipotálamo, 123
 - Controle da Neuro-hipófise, 123
 - Controle da Adeno-hipófise, 123
 - Distúrbios Hipofisários, 124
 - Distúrbios Hipersecretores da Hipófise, 124
 - Distúrbios Hipossecretores da Hipófise, 124
 - Distúrbios Envolvendo GH, 124
 - Distúrbios Envolvendo Gonadotrofinas, 125
 - Distúrbios Envolvendo ACTH, 125
 - Distúrbios Envolvendo TSH, 125
 - Distúrbios Envolvendo PRL, 125
 - Síndromes Neuro-hipofisárias, 126
- 15 Glândula Pineal, 127**
- Anatomia da Glândula Pineal, 127
 - Funções da Pineal, 127
 - O Sistema Temporizador do Hipotálamo e a Pineal, 128
 - A Melatonina, 129
 - Secreção de Melatonina e Doenças, 130
- 16 Tireóide e Paratireóides, 131**
- A Glândula Tireóide, 131
 - Morfologia da Tireóide, 131
 - Hormônios Tireoidianos Foliculares, 132
 - Biossíntese de T3 e T4, 132
 - Regulação da Secreção de T3 e T4, 133
 - Mecanismo de Ação do T3 e T4, 134
 - Função Tireoidiana, 134
 - Distúrbios da Função Tireoidiana, 135
 - Doença Tireoidiana e Psiquismo, 136
 - As Paratireóides e o Metabolismo do Cálcio, 136
 - Morfologia das Paratireóides, 136
 - Paratormônio, 137
 - Metabolismo do Cálcio, 137
 - O PTH e a Calcemia, 139
 - Hormônios que Controlam o Metabolismo Ósseo, 139
 - Anormalidades da Secreção do PTH, 140
- 17 Glândula Supra-renal, 141**
- Morfologia da Glândula, 141
 - Hormônios do Córtex da Supra-renal, 142
 - Glicocorticóides, 142
 - Mineralocorticóides, 143
 - Androgênios, 144
 - Regulação da Função da Supra-renal, 144
 - Regulação dos GC, 144
 - Regulação da Secreção de Aldosterona, 145
 - Regulação da Secreção de Androgênios, 146
 - Anormalidades da Secreção do Córtex da Supra-renal, 146
 - Hiposecreção dos Hormônios, 146
 - Hiperecreção dos Hormônios, 147

- Características dos Hormônios da Medula da Supra-renal, 148
- Efeitos das Catecolaminas, 149
- Receptores Adrenérgicos, 149
- Regulação da Função Medular, 149
- Anormalidades da Função Supra-renal, 150
- Anormalidades Supra-renais e Distúrbios Psiquiátricos, 150
- O Eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal e a Idade, 151

18 Pâncreas Endócrino, 152

- O Pâncreas, 152
- A Insulina, 153
- Insulina e Metabolismo dos Carboidratos e das Gorduras, 154
- Efeito sobre o Transporte e a Utilização da Glicose, 154
- Efeito sobre Armazenamento de Glicose nos Tecidos, 154
- Insulina e Crescimento Corporal, 154
- Controle da Secreção de Insulina, 155
- O Glucagon, 155
- Mecanismos Básicos da Função do Glucagon, 155
- Regulação da Glicemia pelo Pâncreas, 155
- Diabetes Mellitus, 156
- Fisiopatologia do DM, 156
- Anormalidades Clínicas do DM, 156
- Os Tipos de DM e suas Características, 157
- Cetose e Coma Diabético, 158

UNIDADE IV – FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR, RENAL, DIGESTIVA E GENITAL

19 Elementos da Fisiologia Cardiovascular, 161

- Anatomia dos Elementos do Sistema Circulatório, 161
- Coração, 161
- Vasos Sangüíneos, 164
- Ciclo Cardíaco, 165
- Contração Cardíaca e Acoplamento Eletromecânico, 166
- Acoplamento Eletromecânico do Coração, 166
- O Eletrocardiograma, 167
- Circulação Sangüínea, 167
- Mecanismos de Controle do Fluxo Sangüíneo, 168
- Regulação da Pressão Arterial, 169
- Mecanismos de Curto Prazo de Controle da Pressão Arterial, 170
- Mecanismos de Médio Prazo de Controle da Pressão Arterial, 171
- Mecanismos de Longo Prazo de Controle de Pressão – Controle Renal, 171
- Alguns Distúrbios Cardiovasculares, 172
- Doenças Vasculares, 172
- Doenças Cardíacas, 174

20 Fisiologia do Sistema Urinário, 175

- Órgãos Urinários, 175
- O Nêfron, 177

Anatomia Básica do Néfron, 177
Funções do Néfron e Formação da Urina, 177
Filtração Glomerular, 178
Reabsorção Tubular, 178
Secreção Tubular, 179
Regulação Renal das Concentrações de Na^+ e K^+ , 179
Regulação Renal do Cloreto e Bicarbonato, 179
Regulação Renal da Concentração de Cálcio e Magnésio, 179
Regulação Renal do Equilíbrio Ácido-básico, 180

21 Fisiologia Genital Feminina, 182

Determinação do Sexo e Formação da Genitália, 182
Órgãos Genitais Femininos, 182
Órgãos Internos, 182
Genitália Externa, 184
Desenvolvimento Folicular e Ovulação, 184
Fase Pré-natal, 184
Desenvolvimento Pós-natal do Óvulo, 185
Divisão dos Cromossomos no Óvulo, 185
Transporte do Óvulo na Tuba Uterina – Fecundação e Nidação, 185
Regulação Hormonal das Funções Sexuais Femininas, 186
Hormônios Gonadotróficos, 186
Hormônios Ovarianos, 186
Ciclo Mensal Feminino ou Ciclo Menstrual, 187
Ciclo Ovariano, 188
Ciclo Endometrial, 188
Regulação Hormonal Pós-fecundação, 189
Períodos Fecundos, Esterilidade e Métodos Anticoncepcionais, 189
Esterilidade, 189
A Pílula Anticoncepcional e o Dispositivo Intra-uterino, 189
Respostas Genitais à Estimulação Sexual, 190
Vida Reprodutiva e Menopausa, 190

22 Fisiologia Genital Masculina, 191

Anatomia Funcional dos Órgãos Sexuais Masculinos, 191
Espermatogênese, 193
Fertilidade Masculina, 194
Testosterona, 194
Efeitos da Testosterona, 194
Fisiologia da Resposta Sexual Masculina, 195
Estímulos Neurais, 195
Fases do Ato Sexual Masculino, 195
Distúrbios da Função Sexual Masculina, 196

23 Fisiologia do Sistema Digestório, 197

Anatomia do Sistema Digestório, 197
Cavidade Oral, 198
Faringe e Esôfago, 199
Estômago, 199
Intestino Delgado, 200
Intestino Grosso e o Reto, 201
Glândulas Anexas, 202

Movimentos Digestivos, 203
Mastigação, 203
Deglutição, 203
Movimentos Peristáltico e de Mistura, 204
Movimentos do Estômago, 204
Movimentos do Intestino Delgado, 205
Movimentos do Colo, 205
Tipos Especiais de Movimentos GI, 205
Secreções Digestivas, 205
Secreção Salivar, 206
Secreções Esofagianas e Gástricas, 206
Secreções Pancreáticas, 207
Secreção e Funções Hepáticas, 208
Secreções do Intestino Delgado, 208
Secreções do Intestino Grosso, 208
A Digestão, 208
Distúrbios Comuns do Sistema Digestório, 209

UNIDADE V – FISIOLOGIA DO COMPORTAMENTO E ESTRESSE

24 Ciclo Sono-Vigília, 213

A Formação Reticular, 213
Formação Reticular Ativadora Ascendente, 213
Formação Reticular Descendente, 213
Sistema Reticular Ativador Ascendente (SRA), 213
Ativação do SRA, 214
O Sistema Talamo-cortical (STC), 214
O Fenômeno da Atenção, 215
O Eletroencefalograma, 215
Uso Clínico do EEG, 216
O Sono e suas Fases, 216
O Sono Superficial, 216
O Sono Profundo ou Paradoxal, 217
Neuroquímica do Ciclo Sono-Vigília, 218
Substâncias que Agem sobre o Ciclo Sono-Vigília, 218
Sono, Memória e Condicionamento, 219
Transtornos do Sono, 219
Insônia Primária, 219
Hipersonia Primária, 220
Narcolepsia, 220
Pesadelos, 220
Terror Noturno, 220
Sonambulismo, 220

25 Distúrbios Elétricos do Cérebro – Epilepsias, 222

Etiologia, 222
Epilepsia Sintomática, 222
Epilepsia Essencial ou Idiopática, 223
Epilepsia Criptogênica, 223
Fisiopatogenia das Epilepsias, 223
Mecanismo da Crise Focal, 223
Mecanismo da Crise Generalizada, 223
Classificação das Crises, 224
Crises Parciais ou Focais, 224
Crises Parciais Simples (CPS), 224
Crises Parciais Complexas (CPC), 224
Crises Generalizadas Primárias, 226

- Crise de Ausência, 226
- Crise Generalizada Tônico-clônica ou Grande Mal, 226
- Outros Tipos de Crise Generalizadas, 227
- Estado de Mal Epilético, 227
- Exames Complementares, 227
- Diagnóstico Diferencial, 227
- Tratamento, 228
 - Antiepiléticos ou Anticonvulsivantes, 228
 - Cirurgia de Epilepsia, 228
 - Tratamentos Coadjuvantes, 228
- 26 Fisiologia do Sistema Límbico, 230**
 - Componentes do Sistema Límbico, 230
 - Características dos Componentes Corticais, 231
 - Formação Hipocampal, 232
 - Amígdala ou Corpo Amigdalóide, 233
 - O Septo e as Estruturas Mediais do Cérebro, 235
 - O Sistema Estriado-Pálido Ventral, 235
 - Os Centros Límbicos do Diencefalo, 236
 - Os Centros Límbicos do Tronco Cerebral, 236
 - Conexões Límbicas, 237
 - Fisiologia do Sistema Límbico, 237
 - Neuroquímica do Comportamento Emocional, 240
- 27 Fisiologia da Memória e Aprendizado, 241**
 - Memória, 241
 - Tipos de Memória, 242
 - Bases Fisiológicas da Memória, 242
 - Mecanismos da Memória Primária, 243
 - Mecanismos da Memória Secundária, 243
 - Áreas Cerebrais Envolvidas no Processo de Memória, 245
 - A Memória e o Sono, 245
 - Distúrbios da Memória, 245
 - Alterações Quantitativas da Memória, 246
 - Alterações Qualitativas da Memória, 246
 - Memória e Aprendizado, 247
- 28 Fisiologia do Estado Ansioso, 248**
 - Sinais e Sintomas Típicos dos Estados Ansiosos, 248
 - Sintomas Físicos, 248
 - Sintomas Psíquicos, 248
 - Tipos de Ansiedade, 248
 - Transtornos Ansiosos, 249
 - Mecanismo da Ansiedade, 250
 - Ansiolíticos, 250
 - Benzodiazepínicos (BZD), 250
 - Buspirona, 251
- 29 Fisiologia do Estado de Estresse, 252**
 - Tipos de Estresse, 252
 - Hipotálamo e Estado de Estresse, 253
 - Sistema Nervoso Autônomo e Estresse, 253
 - Formação Reticular e Estresse, 253
 - Respostas da Supra-renal, 254
 - Funções Psíquicas no Estado de Estresse, 254
 - Estresse e suas Implicações, 255
- Bibliografia, 257**
- Índice Alfabético, 264**

I

BASES DA NEUROFISIOLOGIA

A Membrana Biológica

O conhecimento da estrutura da membrana biológica e de suas características elétricas constitui a base para o entendimento de uma série de questões referentes à fisiopatologia celular. São conhecidas hoje inúmeras doenças cujos processos de desenvolvimento se relacionam com mudanças na constituição lipídica da membrana. No caso do câncer, por exemplo, já foram descritas mudanças na saturação dos ácidos graxos, na constituição enzimática e de receptores membranares.

As células dos organismos eucariontes são constituídas de núcleo, citoplasma, organelas e das membranas que delimitam esses compartimentos. A membrana celular é uma estrutura semipermeável que funciona como um filtro que seleciona, dentre todo o conteúdo do meio externo, os elementos necessários ao metabolismo. Chamamos de metabolismo o conjunto de atividades físico-químicas que se processa na célula. Essa filtragem membranar envolve fatores mecânicos, elétricos e químicos.

As membranas biológicas são compostas majoritariamente por moléculas de lipídios e proteínas. Os lipídios se dispõem paralelamente entre si, em um arranjo que forma uma bicamada. As proteínas se distribuem formando arranjos variados, possibilitando diversas configurações lipoprotéicas na bicamada.

Neste capítulo, discutiremos a composição química e a estrutura da membrana biológica, com o objetivo de formar uma base consistente para o entendimento dos fenômenos que envolvem essa importante parte da célula. Tais fenômenos são responsáveis por uma grande parte dos eventos celulares, sendo a transmissão nervosa um importante exemplo.

BREVE HISTÓRICO

O surgimento da microscopia eletrônica permitiu a observação da estrutura trilaminar da membrana biológica, distinguindo-se duas linhas simples e densas separadas por uma zona luminosa. Foi então sugerido que a membrana era uma unidade formada por duas monocamadas de lipídios justapostas, ou seja, uma camada bimolecular de lipídios, interposta entre duas camadas finas de proteínas hidratadas, que se conectavam intimamente aos grupamentos polares das cabeças dos lipídios.

Em 1935, Danielli e Davson propuseram um modelo de membrana em que os *fosfolipídios na bicamada teriam suas partes hidrofóbicas voltadas umas para as outras*, formando os limites internos das duas monocamadas, e as cabeças polares formariam a parte externa, onde estariam associadas às proteínas polares. Posteriormente, o modelo conhecido como “mosaico fluido” (Fig. 1.1), baseado nas sugestões daqueles autores, foi aceito como a estrutura básica representativa da membrana celular. Nesse modelo, 70% da superfície membranar é formada por uma *bicamada fosfolipídica fluida*, com proteínas anfipáticas embebidas nessa matriz – as **proteínas integrais** – e proteínas distribuídas na superfície – as **proteínas periféricas** – associadas às cabeças polares dos lipídios, sendo as *proteínas integrais distribuídas randomicamente e livres para difusão no plano da membrana*.

Hoje sabemos que a distribuição das proteínas na matriz não é aleatória e que, além dessa composição básica de fosfolipídios e proteínas, há outros tipos importantes de molé-

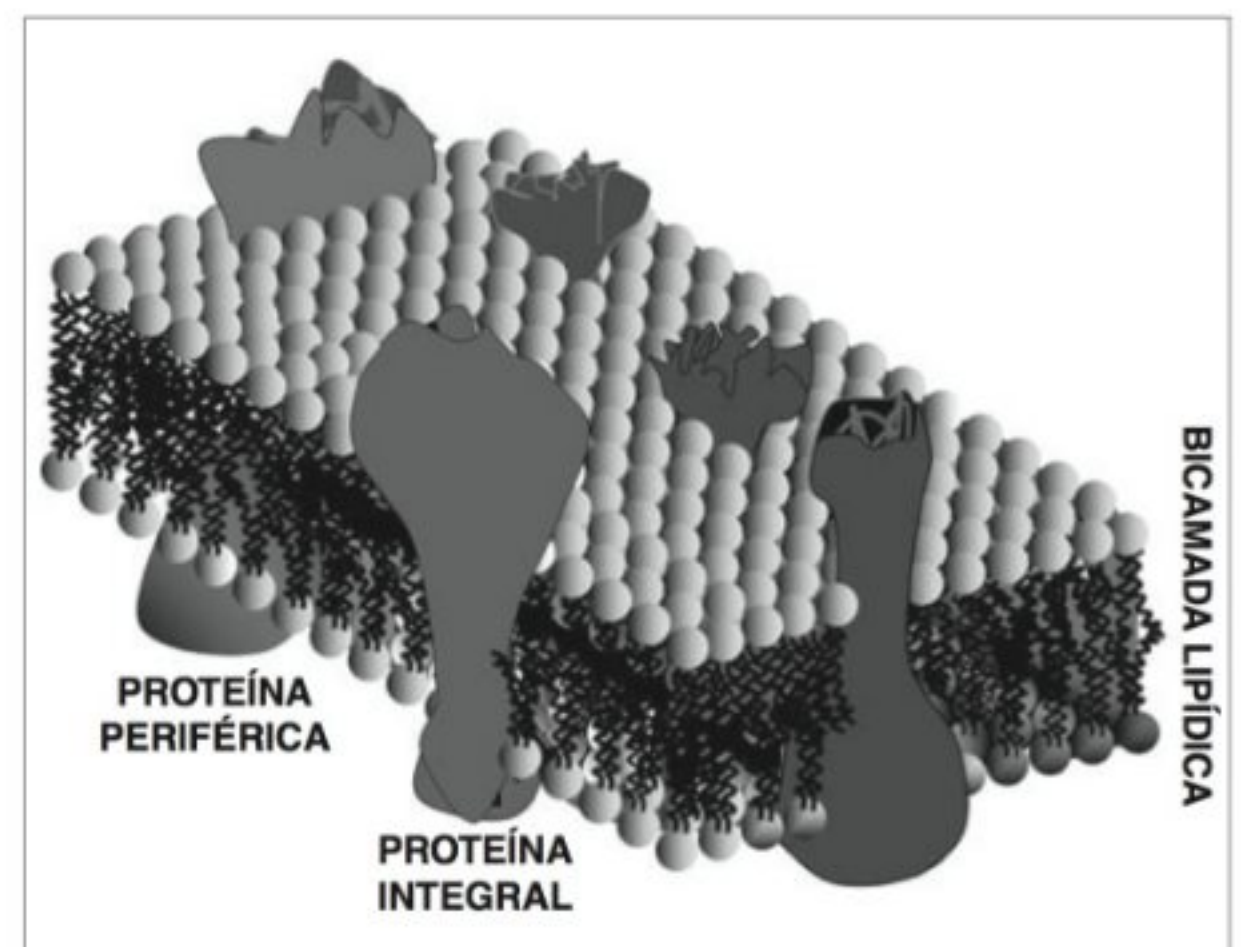


FIG. 1.1 Modelo mosaico fluido. A membrana é composta por uma matriz lipídica com inserção de proteínas. A matriz é formada por duas monocamadas de lipídios interpostas.

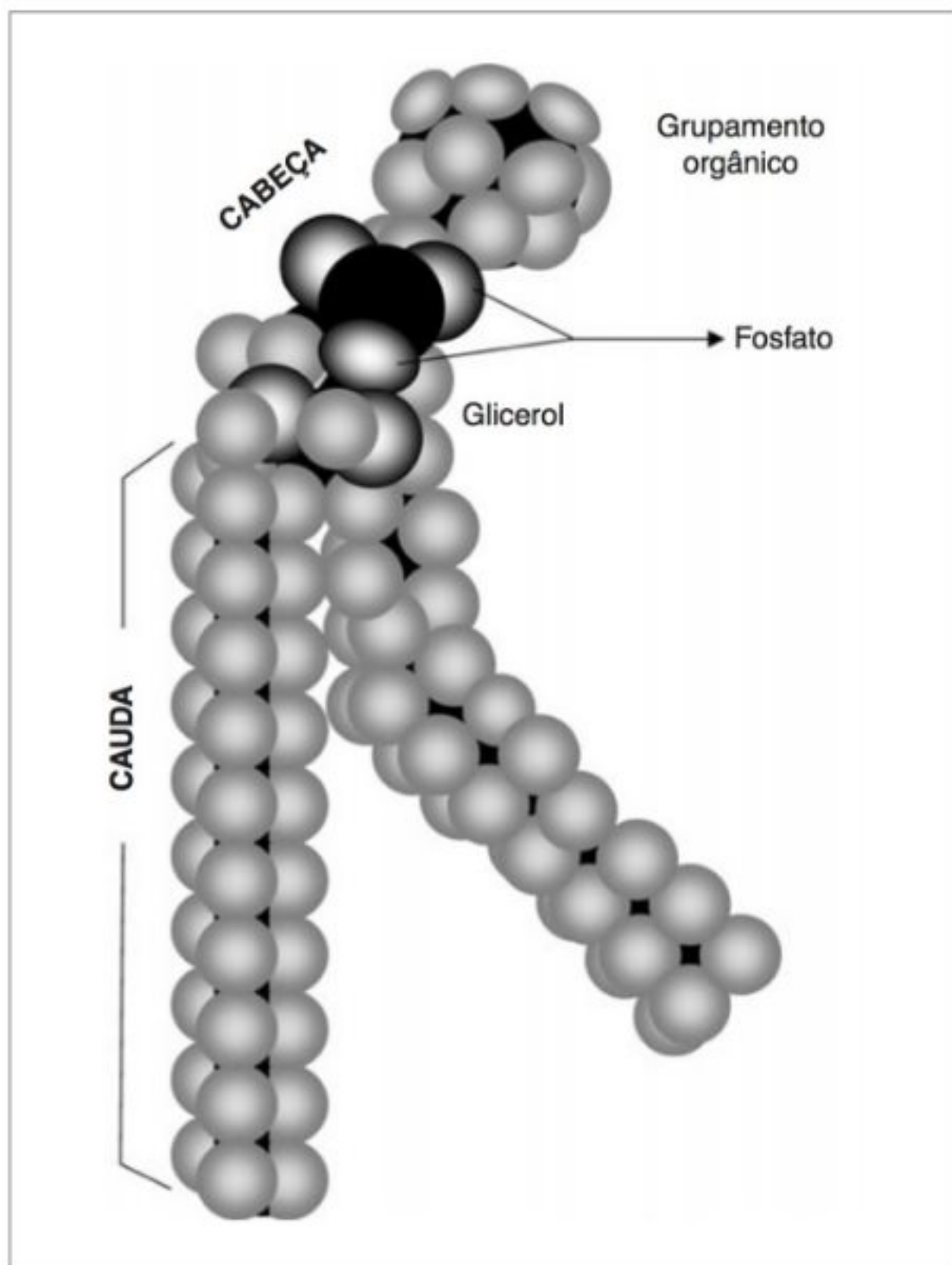


FIG. 1.2 Estrutura básica de um fosfolípido. A cabeça polar contém uma molécula de glicerol, ligada ao radical fosfato, onde normalmente se liga um pequeno grupamento orgânico. A cauda apolar é formada por duas moléculas de ácido graxo, um saturado (R1) e um insaturado (R2).

cula na membrana. Entre os fosfolípidos há moléculas de colesterol que funcionam como estabilizadores da estrutura da membrana e complexos macromoleculares chamados de “partículas intramembranares”. Além disso, na superfície externa da membrana existem cadeias de glicídios hidrofílicas ancoradas a proteínas e lípidios da bicamada. O termo

“glicocálix” é utilizado para a denominação dessa camada superficial de glicídios.

LIPÍDIOS DA MEMBRANA

As membranas celulares são formadas por três classes de lípidos: fosfolípidos, esteróis e glicolípidos. Todos são do tipo anfipático ou anfifílico (do grego *amphy* = dois e *philos* = amigo), ou seja, são moléculas que apresentam ao mesmo tempo propriedades hidrofóbicas (que não têm afinidade com a água) e hidrofílicas (que têm afinidade com a água). Uma parte da molécula é hidrofílica ou polar e a outra extremidade é hidrofóbica ou apolar.

Os lípidos das membranas são moléculas anfipáticas ou anfifílicas, ou seja, são ao mesmo tempo hidrofílicas e hidrofóbicas.

Em meio aquoso, os lípidos anfipáticos tendem a formar micelas e bicamadas. As *micelas* são formações esféricas, constituídas por apenas uma camada de lípidos, que se organiza com as cabeças polares voltadas para o exterior e as caudas apolares para o interior da esfera. As bicamadas, como já sabemos, são formadas por duas monocamadas justapostas. As bicamadas tendem a se fechar formando vesículas de diâmetros variados, chamadas *lipossomas*.

Os lípidos mais abundantes na membrana são os fosfolípidos, nos quais o grupo da cadeia hidrofílica é ligado ao resto da molécula por intermédio de um grupo fosfato. Em geral, os fosfolípidos possuem uma cabeça hidrofílica e uma ou duas caudas de hidrocarbonadas hidrofóbicas (cadeias de ácido graxo).

A Fig. 1.2 mostra a estrutura básica de um fosfolípido. A cabeça polar contém um álcool, que é o *glicerol*, sendo um dos seus três grupos hidroxílicos substituído pelo ácido fosfórico (ao qual pode se associar um grupamento orgânico) e os outros dois, por duas moléculas de ácido graxo. O fosfolípido mais comum na maioria das membranas celulares é a fosfatidilcolina, que tem uma pequena molécula de colina ligada ao fosfato formando sua cabeça hidrofílica.

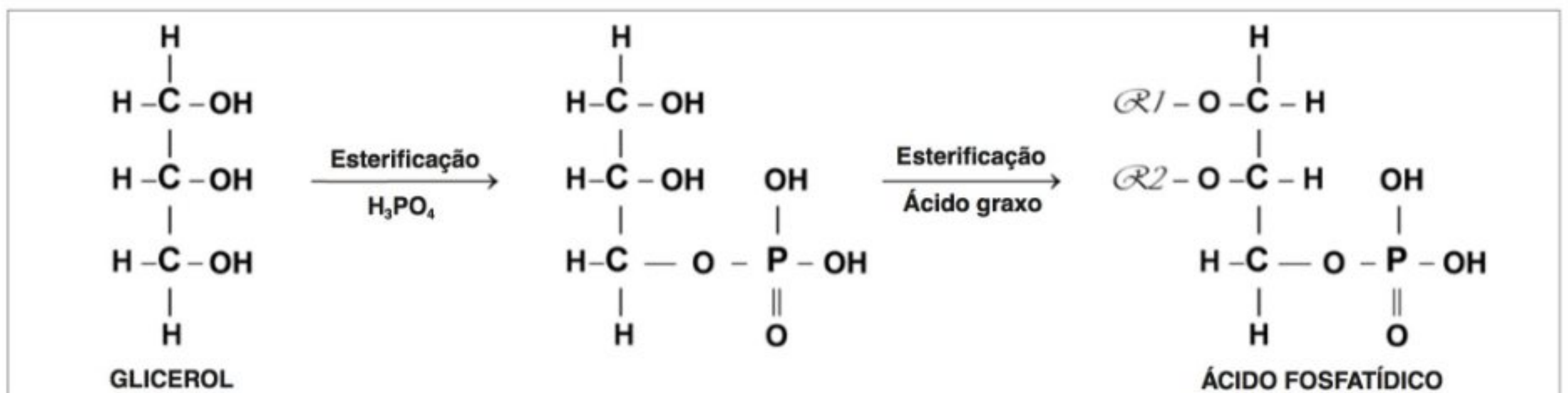


FIG. 1.3 Formação do ácido fosfatídico, o mais simples dos fosfolípidos. Nas posições R1 e R2 da molécula do glicerol se associam as duas moléculas de ácido graxo, um saturado e o outro insaturado. Este se associa, em geral, em R2.

ca e duas longas cadeias de hidrocarbonetos como caudas hidrofóbicas.

O fosfolípido mais simples é o ácido fosfatídico, que é formado a partir do glicerol (Fig. 1.3). Neste, a cabeça é formada apenas pelo glicerol e uma molécula de ácido fosfórico. Nas cadeias hidrofóbicas (R1 e R2), um dos ácidos graxos é saturado e o outro é insaturado (da posição R2). Observe que o ácido fosfatídico não contém grupo polar alcoólico na cabeça, sendo o fosfolípido mais simples de todos.

Os lipídios são classificados como *complexos* e *simples*. Os da primeira classe são saponificáveis e os da segunda são não-saponificáveis. Entre os complexos estão os fosfolípidos, os triglicerídeos, os fosfoglicerídeos, esfingolípidos e as ceras. Outros dois tipos de lipídios que são encontrados em membranas são o colesterol e os glicolípidos (que contêm açúcares em sua cabeça hidrofílica).

Os lipídios da membrana podem mover-se livremente dentro de uma monocamada, trocando de lugar uns com os outros. Esses movimentos são freqüentes e muito rápidos. Essa propriedade, juntamente com a mobilidade das cadeias carbônicas, contribui na essência da fluidez membranar. Entretanto, as moléculas de fosfolípidos raramente saltam de uma monocamada para outra, pois esse movimento requer enzimas específicas e gasto de energia. Esse tipo de movimento é comum na membrana do retículo endoplasmático liso. Os movimentos dos lipídios contribuem para a difusão de substâncias através da membrana.

Dentro de uma monocamada são observados os movimentos de vibração, rotação em torno do eixo maior e difusão (troca de lugar de moléculas com suas vizinhas, dentro da monocamada). Durante a difusão, a movimentação do lipídio através do plano da membrana é rápida. Se a temperatura é diminuída, a taxa de movimento dos lipídios também diminui, tornando a bicamada menos fluida.

Dentro de uma monocamada, os fosfolípidos realizam movimentos de vibração, rotação em torno do eixo maior e difusão.

Em células animais, a fluidez da membrana é modulada pela presença do colesterol, que é o esteroide presente em quantidades particularmente grandes na membrana plasmática, onde preenche espaços entre as moléculas de fosfolípidos vizinhas, podendo haver uma molécula de colesterol para cada molécula de fosfolípido. Desta maneira o colesterol enrijece a bicamada e a torna menos fluida e menos permeável, já que os anéis aromáticos do colesterol atrapalham o movimento das caudas dos fosfolípidos.

Os glicolípidos resultam da associação entre um glicídio (açúcar) e duas moléculas de ácido graxo, tendo como ligante uma molécula de glicerol. Há glicolípidos apenas na monocamada externa da membrana, no lado voltado para o meio extracelular. Os glicolípidos mais complexos são os gangliosídeos, que apresentam resíduos de ácido siálico na parte glicídica, sendo, portanto, negativamente carregados.

As membranas celulares são geralmente assimétricas com relação à constituição das suas monocamadas, sendo a face intracelular muito diferente da extracelular. Como dito anteriormente, os glicolípidos são encontrados somente na face externa da membrana celular, expondo assim seus grupamentos glicídicos, que formam parte da capa protetora de carboidratos (o glicocálix), que envolve a maioria das células animais. Quanto aos lipídios, a fosfatidilcolina e a esfingomiélin são dois fosfolípidos apolares presentes, normalmente, na monocamada externa, enquanto a fosfatidilserina (que é negativamente carregada) e a fosfatidiletanolamina são encontradas na monocamada interna (voltada para o citoplasma).

PROTEÍNAS DA MEMBRANA

As proteínas nas membranas exibem uma distribuição mais complexa do que a dos lipídios. De uma forma geral, a maior parte das funções da membrana é realizada por suas proteínas. Em animais, as proteínas constituem 50% da massa da maioria das membranas plasmáticas, sendo o restante formado por lipídios e uma quantidade relativamente pequena de carboidrato.

Além de transporte, as proteínas de membrana realizam outras funções. Algumas ancoram macromoléculas à membrana. Outras funcionam como receptores que detectam sinais químicos no meio ambiente da célula e os transmitem ao interior da célula; e há aquelas que atuam como enzimas catalisadoras de reações específicas. Cada tipo de membrana celular contém um conjunto diferente de proteínas determinando as funções específicas dessa membrana. As proteínas se ligam na bicamada lipídica como proteínas integrais ou proteínas superficiais (Fig. 1.4).

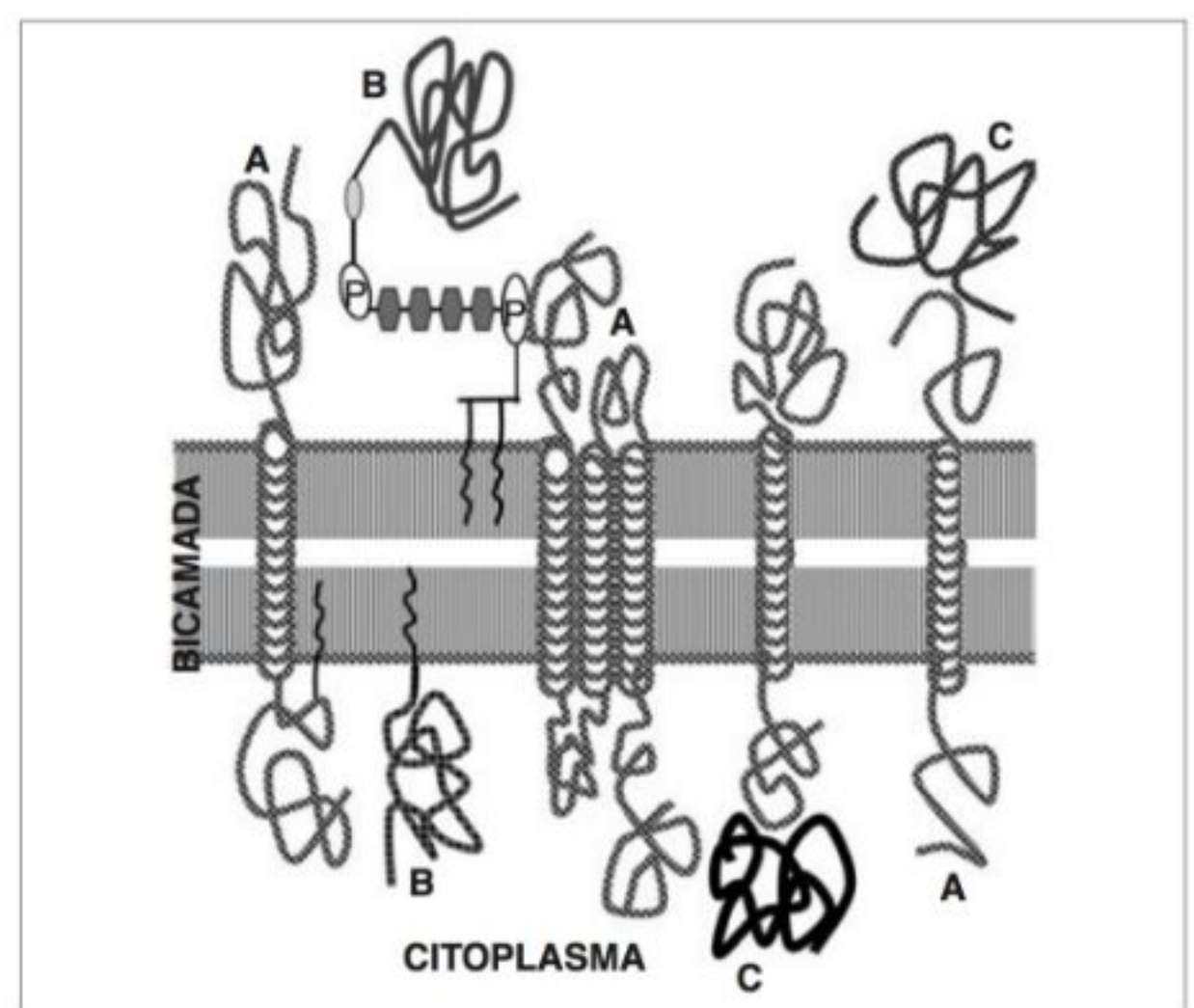


FIG. 1.4 Modos de associação de proteínas à membrana. (A) Proteína integral, (B) proteína periférica ligada covalentemente à bicamada em grupo(s) lipídico(s), e (C) proteína periférica ligada indiretamente a uma face da membrana por ligações não-covalentes.

As proteínas da membrana realizam transporte, ancoram macromoléculas e funcionam como receptores de sinalização celular e catalisadores.

As **proteínas integrais** se estendem através da espessura da bicamada, desde a face externa até a citoplasmática. Como seus vizinhos lipídicos, estas proteínas transmembranares têm tanto regiões hidrofóbicas quanto hidrofílicas. Suas regiões hidrofóbicas contatam com as caudas hidrofóbicas das moléculas lipídicas no interior da bicamada.

As **proteínas periféricas** se localizam inteiramente fora da bicamada e se ligam a esta de duas formas: (1) apenas por um ou mais grupos lipídicos covalentemente ligados, e (2) indiretamente a uma face da membrana por ligações relativamente fracas, não-covalentes. Esta ligação é em geral do tipo proteína-proteína.

Cerca de 70-80% das proteínas que constituem as membranas são do tipo *integral*, incluindo a maioria das enzimas associadas à membrana, as proteínas autogênicas, as proteínas de transporte e os receptores de drogas e hormônios etc. Parece que, em média, cada proteína embebida na matriz lipídica é circundada por aproximadamente 600 moléculas de lipídios, e cerca de 130 destas moléculas estão acopladas a proteínas, o que gera uma perturbação nas ligações lipídio-lipídio. A ligação lipídio-lipídio se dá via interação de London-Van der Waals, e as ligações de proteínas (proteína-proteína e proteína-lipídio) envolvem o equilíbrio de forças iônicas e pontes de hidrogênio. A maior parte das proteínas integrais funciona como proteínas de transporte. Algumas têm espaços aquosos ao longo da sua espessura, que permitem o movimento livre da água e de alguns íons ou moléculas, e são chamadas de **proteínas de canal** ou **aquaporinas**. Outras se ligam a moléculas ou íons que vão ser transportados e alterações de conformação subsequentes na sua estrutura fazem o transporte através da estrutura da proteína, até o outro lado da membrana; são as chamadas **proteínas transportadoras** ou **carreadoras**. Em geral, tanto as proteínas de canal como as proteínas transportadoras são muito seletivas em relação às moléculas ou íons que transportam.

Assim como os lipídios, a maioria das proteínas tem açúcares ligados covalentemente a sua extremidade extracelular. A grande maioria dessas proteínas se liga a oligossacarídeos (açúcares de cadeias curtas) e são chamadas de glicoproteínas. Outras proteínas da membrana se encontram ligadas a uma ou mais cadeias longas de polissacarídeos, são as proteoglicanas. Os resíduos de carboidratos das glicoproteínas, proteoglicanas e dos glicolipídios ficam voltados para o lado externo da membrana, formando o glicocálix.

O Glicocálix

Como dito anteriormente, a superfície externa das membranas das células animais é revestida por cadeias glicídicas hidrofílicas, que geralmente se ligam às moléculas de proteínas e

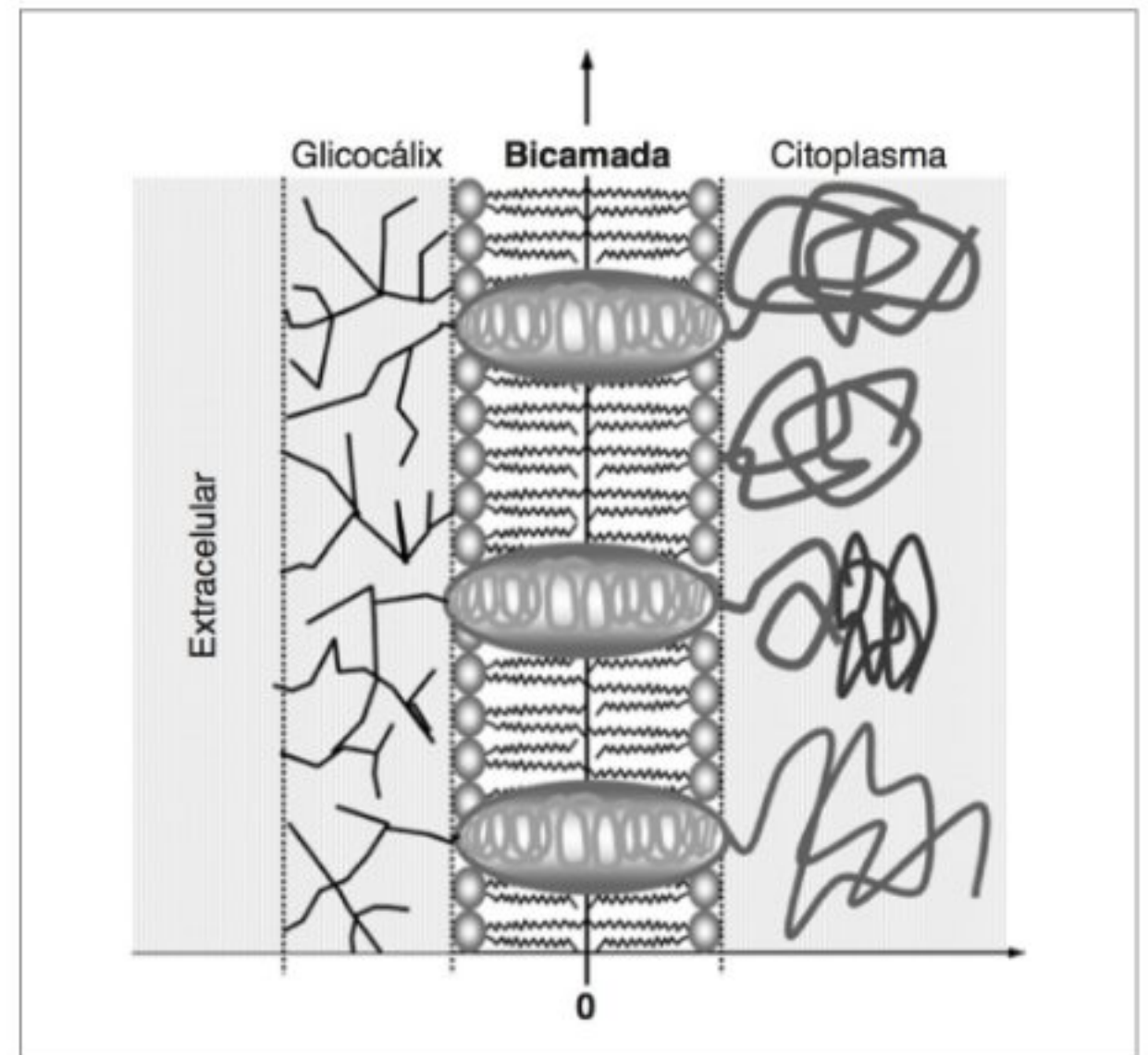


FIG. 1.5 Estrutura da membrana celular mostrando o glicocálix.

glicolipídios, distribuindo-se em uma camada denominada glicocálix. A Fig. 1.5 mostra a estrutura da membrana celular como é concebida hoje: uma matriz lipídica em bicamada, com proteínas inseridas em sua estrutura e proteínas em suas superfícies, e, na face extracelular, o glicocálix.

O glicocálix é uma estrutura que protege a superfície celular contra lesões mecânicas e químicas, além de servir como ancoramento de moléculas na membrana para orientação do movimento no início do seu deslocamento através do plano da bicamada.

Como os oligo e polissacarídeos do glicocálix adsorvem água, eles conferem à célula uma superfície lisa, devido à camada de hidratação superficial. Esta auxilia as células móveis, tais como as células sangüíneas, na sua movimentação através dos líquidos em espaços estreitos, além de impedir essas células de se aglomerarem, umas às outras ou às paredes dos vasos sangüíneos.

Além de proteger e lubrificar a célula, o glicocálix tem papel importante no reconhecimento célula-célula e na adesão celular. Assim como muitas proteínas se reconhecem e se ligam umas às outras através de um sítio particular, algumas proteínas (denominadas lecitinas) são especializadas em reconhecer cadeias laterais particulares de oligossacarídeos e se ligarem a elas. As cadeias laterais de açúcares são muito variadas, ao contrário das cadeias polipeptídicas, onde os aminoácidos são unidos linearmente por ligações peptídicas idênticas. Essa grande variação permite ao glicocálix funcionar como um identificador especial para o reconhecimento de uma célula por outra, com a qual ela tem que interagir. Assim, o glicocálix está envolvido no processo da fecundação, no reconhecimento do óvulo pelos espermatozoides e também na resposta inflamatória dos leucócitos que são re-

conhecidos pelas lecitinas que revestem os vasos sanguíneos no local da infecção.

O glicocálix protege a superfície celular contra lesões mecânicas e químicas e funciona no transporte e no reconhecimento célula-célula.

TRANSPORTE ATRAVÉS DA MEMBRANA

Apesar da barreira hidrofóbica, várias moléculas hidrossolúveis são capazes de atravessar a membrana plasmática. Nutrientes, tais como açúcares e aminoácidos, têm que ser incorporados pelas células, produtos residuais como CO_2 têm que ser expelidos e, além disso, as concentrações iônicas intracelulares devem ser ajustadas.

Alguns solutos, como o CO_2 e o O_2 , podem simplesmente difundir-se através da bicamada lipídica, mas a grande maioria não pode fazê-lo, sendo seu transporte dependente de proteínas carreadoras. Por outro lado, a distribuição das substâncias através da membrana é dinâmica e há sempre gradientes de concentração (ou químico) para cada uma delas. O termo “gradiente” significa “diferença”, e “gradiente químico ou de concentração através da membrana” se refere à existência de “diferentes concentrações entre os meios separados pela membrana”.

Quando as concentrações intra e extracelulares de uma substância são diferentes é dito que ela apresenta um gradiente químico ou de concentração através da membrana.

Existem dois tipos de transporte através da membrana: o transporte passivo e o transporte ativo. O **transporte passivo** é o movimento de partículas a favor do gradiente, de uma região de alta concentração para uma outra, de baixa concentração, e se realiza sem gasto de energia metabólica. É um transporte feito a favor do gradiente de concentração. O **transporte ativo** acontece com o gasto de energia, pois é um transporte contragradiente, isto é, que se opõe à tendência natural de movimentação de uma substância. Naturalmente, *uma substância tende a se mover do meio em que ela está mais concentrada para o meio em que a sua concentração é menor*. Assim, uma proteína carreadora que move a substância contra seu gradiente de concentração este movimento deve ser acoplado a um processo que lhe fornece energia.

Um dos fatores mais importantes na determinação da velocidade com que uma substância se difunde através da membrana é a sua solubilidade. Substâncias com alta solubilidade em lipídios difundem mais facilmente. Por exemplo, a alta solubilidade lipídica de certos gases como oxigênio, nitrogênio e dióxido de carbono, e de compostos como os álcoois, permite que todas essas substâncias se dissolvam diretamente na bicamada lipídica e se difundam através da membrana celular. Dentre outros fatores importantes para a velocidade

efetiva da difusão estão incluídos: (1) o gradiente de concentração do soluto através da membrana; (2) o gradiente elétrico entre os dois meios para os íons; e (3) o gradiente de pressão osmótica através da membrana.

O Transporte Passivo

A movimentação de partículas no processo passivo ocorre espontaneamente, desde que exista uma via (um canal ou uma proteína carreadora), sem a necessidade de gasto de energia, sendo utilizada apenas a energia cinética das moléculas. Quando há necessidade de uma proteína transportadora, ou carreadora, temos a **difusão facilitada**, e se não há transportador, temos a **difusão simples**. A difusão efetiva de uma substância ocorre apenas a favor do seu gradiente de concentração, da área de maior concentração para área de menor concentração.

A **difusão** é a movimentação contínua das partículas em um líquido ou em um gás. Todas as moléculas ou íons numa solução, incluindo as moléculas de água, estão em constante movimentação. Este movimento gera energia calorífica, quanto maior a movimentação das partículas, maior a temperatura da solução ou do gás. Em condições normais, essa movimentação nunca cessa, exceto na temperatura de zero absoluto (0°K ou -273°C). O choque entre duas partículas se movimentando em um meio causa transferência de energia de movimento de uma para outra, sendo que uma ganha energia cinética, enquanto a outra perde. Essa troca de energia é o que sustenta a movimentação contínua das partículas.

Um exemplo de transporte facilitado é o da glicose através da membrana plasmática de células do fígado de mamíferos. Quando a glicemia (concentração de glicose no sangue) aumenta, como acontece logo após uma refeição, as moléculas de glicose ligam-se às proteínas carreadoras das membranas das células hepáticas. Essas proteínas então mudam de conformação, liberando a glicose no citoplasma, onde a sua concentração se encontra mais baixa. Este sistema funciona como uma porta giratória. O fluxo ocorre em ambas as direções de acordo com o gradiente de concentração da glicose dentro e fora da célula.

O transporte facilitado é altamente seletivo, pois os sítios de ligação no transportador, para o ligante a ser transportado, são de alta especificidade. No caso da glicose, os sítios de ligação no transportador têm afinidade somente com a D-glicose, e não com o seu isômero, a L-glicose. O sentido desse transporte é determinado apenas pelo gradiente de concentração, já que a molécula de glicose é eletricamente neutra. Mas, para moléculas eletricamente carregadas (íons orgânicos pequenos ou íons inorgânicos), o transporte também depende do gradiente elétrico.

O Transporte Ativo

O transporte ativo envolve a utilização de energia pelo sistema transportador; no caso da célula animal, a fonte de energia mais comum é a adenosina trifosfato (ATP). Em

geral, este transporte depende de um transportador ou da abertura de canais específicos por onde a partícula a ser transportada passa seletivamente. São os transportes chamados de “bombeamento”, pois a molécula carreadora funciona como uma bomba, já que utiliza a energia gerada no metabolismo da célula para fazer um transporte contragradiente.

O transporte ativo pode se dar por três processos diferentes: por transportadores acoplados, por uma bomba ATP-dependente e por uma bomba fotodependente.

No transporte por transportadores acoplados há uma molécula carreadora que acopla o transporte de um soluto, para fora ou para dentro da célula, ao transporte de outro soluto no sentido contrário. O transporte por bomba ATP-dependente é feito à custa da hidrólise de ATP (quebra do ATP em ADP e fosfato inorgânico). No transporte por bomba fotodependente, a fonte de energia que aciona o transporte é a luz.

O transporte ativo se faz contra gradientes químico e elétrico.

Um exemplo de transporte de bomba ATP-dependente é o dos íons sódio (Na^+) e potássio (K^+). Eles são transportados ativamente por um mecanismo de “bombeamento”, que envolve a troca de um pelo outro, sendo tal transporte responsável pela manutenção dos seus gradientes através da membrana. Trata-se de um transporte acoplado resultante de um mecanismo chamado de bomba de sódio-potássio, também designada como **bomba de Na^+ - K^+** ou **bomba Na^+/K^+ -ATPase**. A Fig. 1.6 esquematiza este sistema bombeador. É um transporte que se faz contra os gradientes de concentração desses dois íons, pois o Na^+ é transportado para o extracelular, onde sua concentração é relativamente mais alta, enquanto o K^+ é transferido para o citoplasma, deixando o extracelular, onde sua concentração é mais baixa. Este sistema transportador é similar ao que acontece quando se enche uma caixa d'água de um prédio a partir de uma cisterna d'água, localizada, normalmente, no térreo. É necessário o uso de uma bomba elétrica para fazer a água subir até a caixa, já que este é um movimento realizado contra a força da gravidade. Outros exemplos de substâncias transportadas ativamente pelas membranas são: os íons cálcio (Ca^{++}), ferro, hidrogênio (H^+), cloreto (Cl^-), iodeto (I^-) e urato, vários açúcares e a maioria dos aminoácidos.

A bomba que realiza os transportes de Na^+ e K^+ é na realidade um complexo protéico da membrana que tem atividade ATPásica, ou seja, é capaz de catalisar a conversão da molécula de ATP em ADP, gerando energia química. A proteína bomba sofre mudanças conformacionais após os íons se associarem em seus sítios específicos de ligação. Durante essa mudança, o complexo impulsiona o Na^+ para fora da célula e o K^+ para dentro, garantindo os gradientes adequados desses íons através da membrana. O mecanismo desse transporte segue os seguintes passos: (1) a extremidade citoplasmática da bomba ligada ao ATP se liga a 3 Na^+ intracelulares; (2) o ATP sofre hidrólise, fosforiliza a bomba e a molécula de

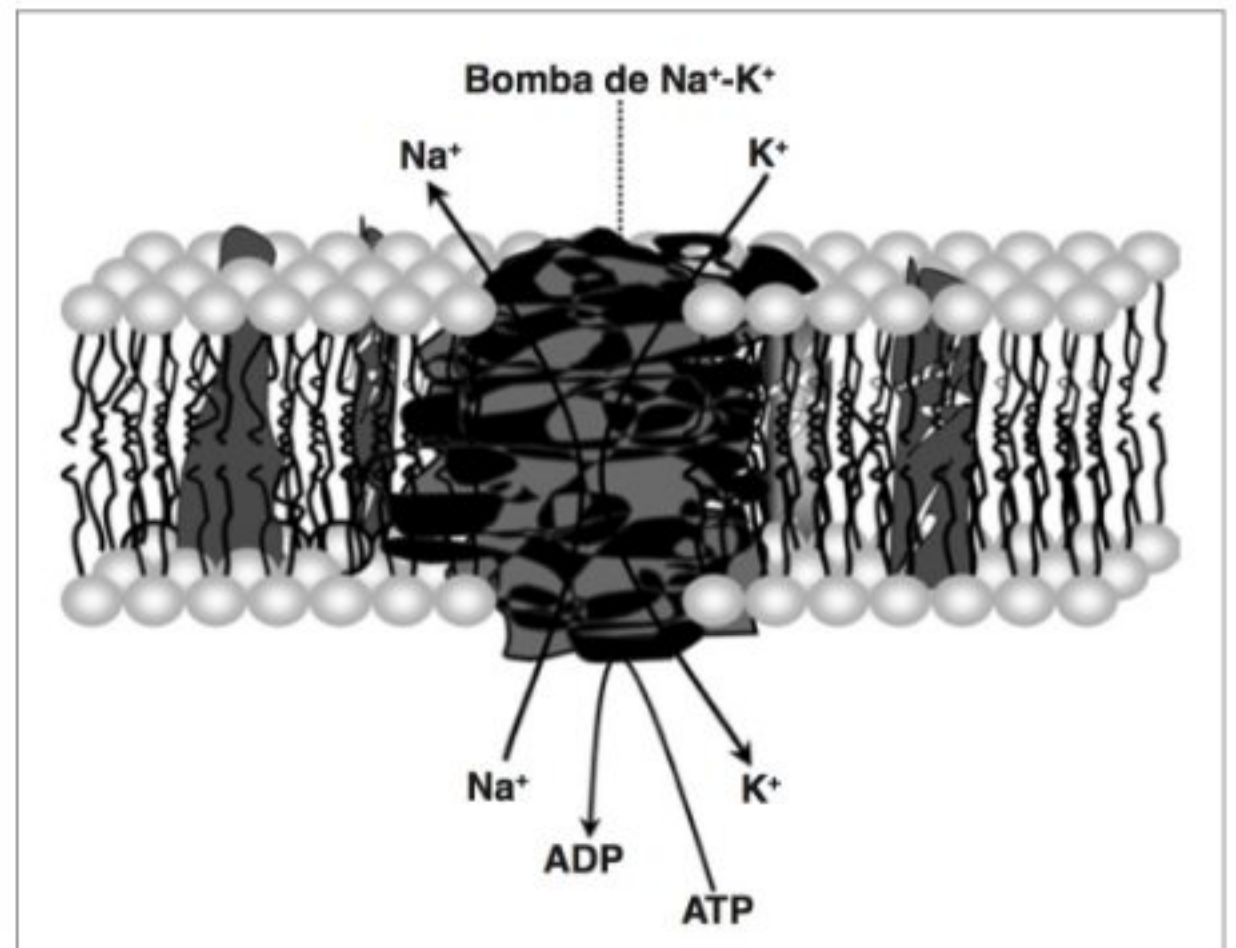


FIG. 1.6 Bomba de Na^+ - K^+ . Proteína da membrana com atividade ATPásica que, em resposta à quebra de moléculas ATP se torna hábil em transportar Na^+ para fora da célula, em troca de um transporte de K^+ para dentro, numa proporção de 3 moles do primeiro para 2 moles do segundo.

ADP é liberada; (3) a mudança conformacional na bomba impulsiona os íons Na^+ , que são liberados no exterior da célula, devido a sua baixa afinidade com a forma fosforilada da bomba; (4) a mudança estrutural da bomba fornece sítios de ligação extracelulares favoráveis à ligação de duas moléculas de K^+ , o que causa desfosforilação da bomba; e (5) com a ligação do K^+ , a bomba retorna a sua conformação inicial, e este íon é então liberado no interior da célula.

Pelo fato de envolverem proteínas de membrana em seus mecanismos, a difusão facilitada e o transporte ativo apresentam algumas semelhanças, tendo propriedades comuns: (1) a existência de um sítio específico e, conseqüentemente, uma constante de ligação (K_m) para o soluto; (2) o carregador é saturável, havendo, portanto, uma taxa máxima de transporte; (3) a possibilidade da existência de inibidores competitivos, estruturalmente semelhantes ao soluto, que bloqueiem o transporte. Entretanto, esses dois tipos de transporte têm duas importantes diferenças, que são as seguintes: (1) a difusão facilitada pode ser bidirecional, enquanto o transporte ativo é usualmente unidirecional; e (2) o transporte ativo sempre ocorre contra um gradiente elétrico ou químico, necessitando, portanto, de energia.

Existem dois tipos de transporte ativo, de acordo com a fonte energética usada para acionar o transporte: o transporte ativo primário e o secundário. O **transporte ativo primário** se utiliza diretamente da energia derivada da fonte energética (como o ATP), por exemplo, o transporte de Na^+ e K^+ feito pela bomba Na^+ - K^+ . O **transporte ativo secundário** é aquele que utiliza energia indireta, que é gerada por um transporte ativo primário. Exemplos de transporte ativo secundário são: o co-transporte de glicose e aminoácidos com o íon sódio pela ação da bomba Na^+ - K^+ e o co-transporte de hidrogênio pela

bomba do íon cálcio Ca^{++} , que são transportes encontrados em certas células animais.

Proteínas Carreadoras

Tanto o transporte ativo quanto o passivo utilizam-se de proteínas de membrana capazes de realizar a transferência de moléculas de um lado para outro da membrana; porém, um necessita de energia para a sua realização e o outro não. A grande maioria das moléculas orgânicas pequenas é transportada através das membranas celulares por **proteínas carreadoras**. Somente moléculas lipossolúveis e pequenas moléculas sem carga passam diretamente pela bicamada lipídica por difusão simples. As proteínas carreadoras são altamente seletivas e geralmente transportam apenas um tipo de molécula. Existem carreadores na membrana plasmática para nutrientes como açúcares, aminoácidos e nucleotídeos. Os carreadores têm cadeias polipeptídicas que atravessam várias vezes a bicamada lipídica, como mostra o esquema da Fig. 1.4, constituindo uma via contínua que permite que moléculas hidrofílicas selecionadas cruzem a membrana sem a influência da barreira hidrofóbica da bicamada lipídica.

Cada tipo de membrana tem o seu próprio conjunto característico de proteínas carreadoras, resultando em uma infinidade de proteínas dentro desta categoria. Entretanto, elas podem ser agrupadas em duas classes, de acordo com os seus mecanismos de transporte: proteínas carreadoras e proteínas-canal. As **proteínas carreadoras** se ligam ao soluto de um lado da membrana e levam-no para o outro lado, por meio de uma mudança na sua conformação. Os solutos assim transportados podem ser íons inorgânicos ou pequenas moléculas orgânicas. As **proteínas-canal** formam minúsculos poros hidrofílicos transmembranares, pelos quais os solutos podem passar por difusão. A maioria das proteínas-canal deixa passar apenas íons inorgânicos e são, portanto, chamadas **canais iônicos**. A função da maioria desses canais é simplesmente tornar a membrana transitoriamente permeável a íon selecionado.

Há diferenças básicas no princípio de funcionamento e nas propriedades das proteínas carreadoras e das proteínas-canal. No caso da proteína-canal, a seleção do soluto se baseia principalmente no tamanho e na carga elétrica. Os canais podem estar abertos ou fechados, sendo uma ou outra condição definida por estímulos externos ou por condições celulares intrínsecas. A maneira com que as proteínas-canal transportam o soluto permite uma taxa de transporte bem maior do que o realizado pelas proteínas carreadoras, já que as primeiras envolvem a abertura de poros hidrofílicos por onde podem passar muitas moléculas, dependendo dos gradientes (químico e elétrico) favoráveis. Já as proteínas carreadoras usam o sistema de transporte pelo “encaixe” do soluto dentro de um sítio da proteína, o que limita muito a taxa de transporte.

Mais de 100 tipos de canais iônicos já foram descobertos e novos tipos ainda estão sendo encontrados, havendo diferenças entre eles em relação a seletividades iônicas e ao controle das condições que influenciam sua abertura e fechamento. Assim, há canais controlados por voltagem, outros por ligantes ou por estimulação mecânica ou luminosa.

A abertura de um canal de **portão controlado por voltagem** é feita pelo potencial de membrana e, por sua vez, o canal controla o potencial de membrana, através da sua abertura e fechamento. Tais canais contêm sítios protéicos eletricamente carregados que funcionam como **sensores de voltagem**, sendo extremamente sensíveis a mudanças no potencial de membrana. Eles desempenham papel fundamental na formação dos impulsos nervosos. A abertura do canal de **portão controlado por ligante** depende da ligação de alguma molécula (um ligante ativador) à proteína do canal. No caso do canal que responde à estimulação mecânica, a sua abertura se deve ao estiramento da membrana celular. São exemplos deste tipo de canal os canais da membrana de receptores táteis da pele ou de células ciliadas, que são estruturas sensoriais para estímulos mecânicos. No caso da estimulação luminosa, o canal se abre em resposta à ionização da membrana pela incidência da luz, são membranas de células fotoativadas, como os receptores visuais da retina.

A Bioeletrogênese e o Impulso Nervoso

Nos tecidos animais, as células são cercadas de vasos sanguíneos, que são responsáveis pela nutrição e pela retirada de resíduos liberados pelas mesmas. Ambos, células e vasos, são banhados pelo **líquido intersticial ou extracelular**, que constitui o meio de ligação entre esses elementos. Em muitos tecidos, há uma rede de proteínas no meio extracelular que funciona como base de sustentação para as células; entretanto, o conteúdo protéico citoplasmático é muito maior do que o extracelular. Como visto no Cap. 1, a membrana celular funciona como uma barreira, sendo uma estrutura semipermeável que permite a troca de água e de certas substâncias solúveis entre os meios intra e extracelulares. Em circunstâncias normais, as proteínas celulares permanecem no interior da célula, não atravessando a membrana.

Entre o citoplasma e o fluido extracelular há, em regra, uma diferença de potencial elétrico, denominada **potencial transmembranar**, para a qual as proteínas intracelulares contribuem de forma importante. Normalmente, o meio intracelular é eletronegativo em relação ao extracelular. A amplitude desse potencial varia de -10 mV a -100 mV, dependendo do tipo e do nível da atividade celular. Na hemácia, por exemplo, o potencial de repouso é muito pequeno (podendo variar -10 a 15 mV de hemácia para hemácia) em relação aos potenciais encontrados nas membranas das células nervosas e musculares, cujo potencial de repouso é em torno de -70 mV. Nas células excitáveis em repouso, isto é, quando não submetidas à estimulação, o potencial transmembranar é chamado **potencial de repouso**.

O potencial de repouso constitui a condição prévia para que as células nervosas e as fibras musculares possam exercer as suas funções específicas no organismo. O sistema nervoso especializou-se em promover alterações no potencial transmembranar e transmiti-las a outras células. Quando essas alterações acontecem, dizemos que a célula está excitada ou em ação. Tais alterações têm caráter de “informação”, sendo a “linguagem” básica usada pelo sistema nervoso para o desempenho das suas funções de controle e manifestação orgânico-comportamental. Assim, a base do funcionamento do sistema nervoso reside no potencial transmembranar e suas alterações.

Às células nervosas cabe a função de recolher informações, coordená-las e distribuí-las pelo corpo. As células musculares são comandadas pelas células nervosas e têm a função de contraírem-se. Quando essas células estão trabalhando, ou seja, estão excitadas, surgem breves alterações no potencial da membrana, que são chamadas **potenciais de ação**.

No presente capítulo, os princípios da natureza que regem o equilíbrio celular serão apresentados, seguidos de uma discussão sobre as implicações desses princípios na gênese do impulso nervoso e sobre as características principais desse fenômeno. Ao final, uma revisão sucinta das classificações usuais das fibras nervosas será feita.

PRINCÍPIOS QUE REGEM O EQUILÍBRIO DA MEMBRANA

As composições iônicas dos líquidos extra e intracelular variam entre as espécies animais. A Fig. 2.1 mostra as con-

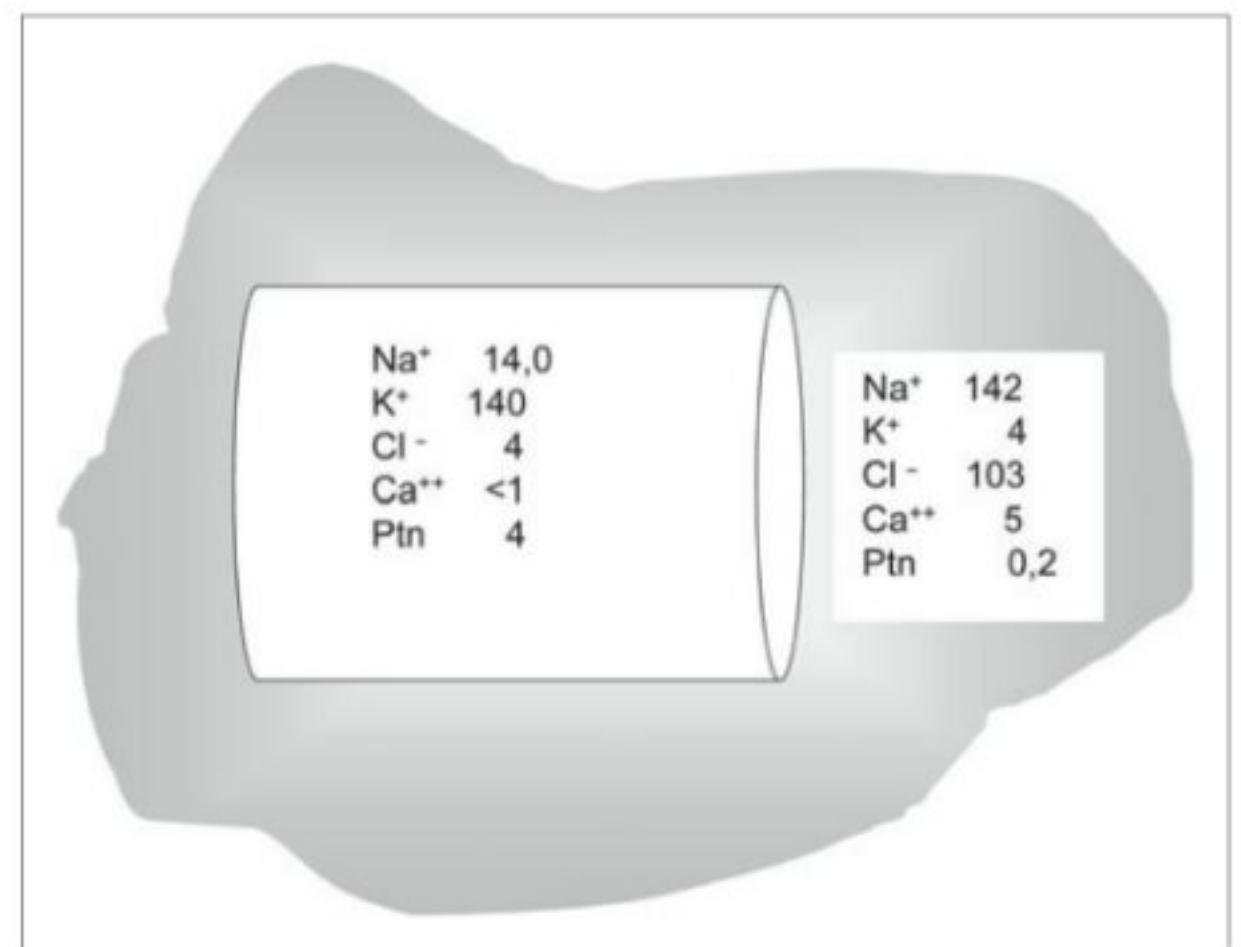


FIG. 2.1 Distribuição de íons através da membrana do neurônio. A concentração dos íons é dada em mM/i e a protéica, em mOsmol/l.

centrações em que geralmente são encontrados os principais íons num neurônio, bem como a distribuição protéica entre os meios intra e extracelular.

O equilíbrio de um sistema físico constituído de duas soluções separadas por uma membrana semipermeável (como nas células) depende de dois princípios básicos da natureza: o princípio da equiosmolaridade e o princípio da eletroneutralidade, que são determinantes para a distribuição das partículas entre os dois meios, ou seja, são responsáveis pelas concentrações químicas e de cargas elétricas nos dois meios.

Princípio da Equiosmolaridade

O princípio da equiosmolaridade determina que o número de partículas que contribuem para a osmolaridade (número total de partículas em uma solução) de uma solução deve ser igual nos dois lados da membrana. Quando esse princípio é violado, alterações na estrutura e no funcionamento da célula são observadas. Por exemplo, quando se coloca uma hemácia em água destilada, esta célula é invadida pela água, incha e termina por romper-se. Quando uma hemácia é colocada em uma solução mais concentrada do que a solução citoplasmática (p. ex., água do mar), ela murcha, pois ocorre transferência de água para o meio externo.

O princípio da equiosmolaridade determina que o número total de partículas que contribuem para a osmolaridade de uma solução seja igual nos dois lados da membrana.

Com base neste princípio, pode ser concluído que duas soluções de diferentes concentrações, quando separadas por uma membrana semipermeável, tendem a trocar componentes, até que o equilíbrio osmolar seja alcançado, terminando por igualar as suas concentrações. Entretanto, quando são analisados os conteúdos salinos dos líquidos intra e extracelulares na Fig. 2.1, verificamos que esse princípio parece não estar sendo obedecido nessa distribuição, pois o meio externo apresenta mais partículas inorgânicas do que o meio interno. Contudo, a análise do conteúdo protéico mostra que essa diferença é equilibrada pela presença das proteínas citoplasmáticas. Assim, o princípio não está sendo violado nessa condição.

Princípio da Neutralidade Elétrica

O princípio da neutralidade elétrica determina que o número de cargas negativas deve ser igual ao número de cargas positivas em um mesmo lado da membrana.

O princípio da neutralidade elétrica determina que o número de cargas negativas de um lado da membrana seja igual ao número de cargas positivas do mesmo lado.

Novamente as proteínas citoplasmáticas têm um papel importante, pois elas contribuem consideravelmente para a

neutralidade do meio intracelular, já que cada molécula de proteína geralmente contém mais de uma carga negativa.

Bomba de Sódio-Potássio

Muitas vezes, uma substância que tem pouca importância funcional num dos lados da membrana é de grande necessidade no outro. Como exemplo, o íon potássio (K^+) é extremamente importante no meio interno para a fisiologia celular, não tendo a mesma expressão no meio externo. Assim, o K^+ aparece em maior concentração no ambiente intracelular do que no extracelular. Isto quer dizer que o K^+ se distribui através da membrana segundo um gradiente (diferença) químico ou de concentração.

Para balancear esse gradiente do K^+ através da membrana, o íon sódio (Na^+) se distribui também segundo um gradiente, sendo, portanto, o gradiente do Na^+ de sentido contrário ao do K^+ , isto é, o Na^+ se apresenta mais concentrado no meio extracelular do que no citoplasma, como pode ser observado na Fig. 2.1.

Esses gradientes inversos não podem ser mantidos sem gasto de energia, pois em um sistema em **equilíbrio estático**, onde não existe gasto energético, as quantidades de Na^+ seriam iguais de ambos os lados da membrana, de acordo com o princípio da equiosmolaridade, acontecendo o mesmo com o K^+ . Mas a vida não é compatível com o equilíbrio estático e sim, com gasto energético e **equilíbrio dinâmico**, havendo movimentação constante de partículas através da membrana.

Como vimos no Cap. 1, nas membranas biológicas é encontrado um transporte ativo de Na^+ e K^+ , havendo um influxo (fluxo para dentro) constante de K^+ no citoplasma acoplado a um efluxo (fluxo para fora) de Na^+ . Esse transporte acoplado é realizado pela **bomba de Na^+-K^+** (Fig. 1.6).

A bomba de Na^+ é, ao mesmo tempo, uma bomba de K^+ , já que a mesma enzima ATPase (que quebra o ATP) atua como carreador de Na^+ e de K^+ . Na Fig. 2.1 pode-se ver que há um gradiente de concentração para o cloreto (Cl^-) através da membrana, sendo este íon mais concentrado no extracelular. Na maioria das células, mas não em todas, o Cl^- é distribuído passivamente, isto é, o gradiente de concentração que tende a levar o Cl^- para dentro da célula (pois sua concentração é menor aí) é compensado pela carga interna da membrana, que tende a manter o Cl^- fora da célula, visto que o lado interno da membrana é negativo. Nesses casos, a distribuição desse íon nos dois lados é determinada, exclusivamente, pela intensidade e polaridade do potencial de membrana.

Registro do Potencial de Repouso

Para a descrição dos eventos geradores dos potenciais de repouso e de ação, ensaios experimentais *in vitro* são feitos, usando neurônios ou axônios isolados do corpo animal e colocados em um meio artificial ou solução salina, que contém

os constituintes do fluido extracelular original. Com esse tipo de preparação, medidas de potencial transmembranar podem ser realizadas, permitindo o estudo do comportamento e das características da membrana biológica, durante o repouso e quando submetida a estimulações. Usando um aparelho medidor de potencial elétrico apropriado (medidor de milivoltagem), podemos medir o **potencial de membrana ou transmembranar**, que é a **diferença de potencial** que existe entre o meio extra e o intracelular.

A Fig. 2.2 mostra um esquema de um experimento tipicamente usado para medir o potencial transmembranar. Observe que conectado ao medidor de potencial elétrico existem dois eletrodos. Um deles é um microeletrodo do tipo agulha (capilar de vidro de ponta muito fina, contendo uma solução iônica de eletricidade), que é introduzido no espaço intracelular, enquanto o outro eletrodo é mantido na superfície externa da membrana. O espaço extracelular é, por convenção, considerado ter potencial zero.

Potencial de membrana é a diferença de potencial elétrico registrada entre os meios extra e intracelulares.

Quando a ponta do eletrodo-agulha atravessa a membrana celular, observa-se que existe uma diferença de potencial entre os dois meios, pois o medidor passa a acusar um potencial interno negativo. Isto indica que existe uma diferença de carga elétrica entre os dois meios que circundam a membrana, sendo o meio citoplasmático mais negativo. Como essa diferença se manifesta quando o eletrodo atravessa a membrana, costuma-se chamá-la de **potencial transmembranar de repouso** ou, simplesmente, **potencial de repouso**. Este é diferente para diferentes células, sendo característico de

cada tipo celular, variando também de animal para animal. O potencial transmembranar característico dos neurônios varia em torno de -75mV .

Potencial de repouso é a diferença de potencial medida através da membrana durante o repouso.

Existem três situações envolvendo a membrana que são fundamentos para a existência do potencial de repouso:

1. A bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ transporta para o exterior 3 íons Na^+ , ao mesmo tempo que 2 íons K^+ são transportados para dentro;
2. A membrana em repouso é normalmente 50 a 100 vezes mais permeável ao K^+ do que ao Na^+ ;
3. Há uma grande quantidade de íons de carga negativa no interior da célula, que se difundem muito pouco ou não podem se difundir através da membrana, incluindo, especialmente, os íons associados a proteínas, o fosfato orgânico e os sulfatos.

Portanto, a membrana celular apresenta, além de um gradiente de concentração (ou químico), um gradiente elétrico. Se um determinado íon tende a se mover para dentro ou para fora da célula, este deslocamento dependerá de dois gradientes: do seu gradiente de concentração entre os dois meios e do gradiente elétrico através do qual ele deve mover-se.

Assim, podemos enunciar um terceiro princípio a partir desses dois gradientes. É o **princípio do gradiente eletroquímico zero**, segundo o qual: *a tendência de um íon se difundir através da membrana devido ao seu gradiente químico é contrabalançada pela tendência desse íon mover-se em sentido contrário devido ao gradiente elétrico*. Esses dois gradientes juntos formam

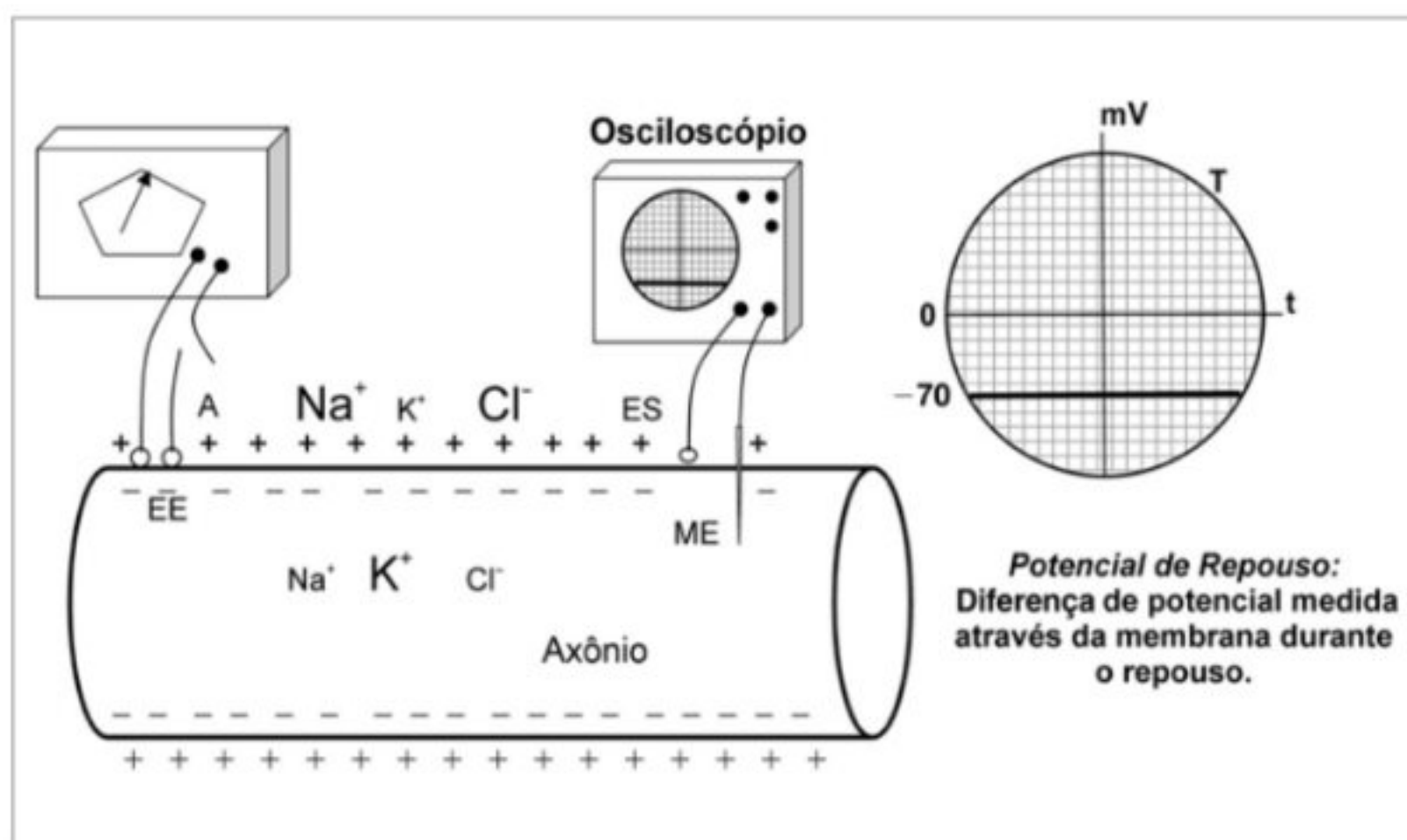


FIG. 2.2 Registro do potencial de repouso. Esquema representativo de um experimento capaz de medir o potencial transmembranar durante o repouso. O estimulador (E) está desligado em A, não havendo estimulação sobre a célula. Quando o microeletrodo (ME) atravessa a membrana do axônio, a tela do osciloscópio (T) mostra um potencial negativo. Nesta tela, o eixo vertical representa o potencial elétrico (em mV) e o horizontal marca o tempo (t). EE = eletrodos de estimulação, ES = eletrodo de referência.

o chamado gradiente de **potencial eletroquímico** para aquele íon. Portanto, a determinação da distribuição equilibrada de um íon através da membrana não depende apenas da análise da diferença entre as suas concentrações intra e extracelulares, sendo necessário também analisar as tendências devidas à distribuição de cargas entre os dois meios.

No caso do Na^+ , podemos ver na Fig. 2.1 que o gradiente de concentração favorece a sua movimentação para o interior da célula (onde é menos concentrado), e o gradiente elétrico reforça essa tendência. Entretanto, esta mesma tendência é contrariada pela bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Já no caso do K^+ , o gradiente de concentração favorece a sua saída da célula, enquanto o gradiente elétrico beneficia a sua permanência no citoplasma. Assim, o equilíbrio da membrana depende de um potencial eletroquímico nulo e o potencial de repouso resulta dessa condição.

O Potencial de Ação

Quando medimos o potencial de membrana de uma célula nervosa, ou uma célula muscular, durante a sua estimulação, encontramos valores diferentes daqueles medidos durante o repouso, e denominamos esse novo potencial de **potencial de ação** (PA).

O PA é composto de duas fases distintas, a fase da **despolarização** e a fase da **repolarização** da membrana. Sabemos que, no estado de repouso, a membrana se apresenta polarizada – é a **polarização de repouso** –, pois a polaridade elétrica do citoplasma é diferente da do extracelular; o interior é negativo em relação ao exterior.

O potencial de ação é uma breve alteração no potencial de membrana, composto pelas fases de despolarização e de repolarização e que tem características muito peculiares.

A Fig. 2.3a e b esquematiza um experimento capaz de registrar o PA. Neste podemos ver um axônio (representado por um cilindro), um estimulador (E) e um registrador dinâmico de potencial, que normalmente é um instrumento chamado osciloscópio. O estimulador é um aparelho gerador de corrente, usado normalmente em laboratórios de Fisiologia para estimular eletricamente células excitáveis. O osciloscópio é um instrumento eletrônico de medida que cria um gráfico bidimensional (representado em um eixo cartesiano) que mostra a diferença de potencial *versus* tempo, permitindo a análise da variação do potencial no tempo. Normalmente, o eixo vertical da tela do osciloscópio mostra a tensão ou diferença de potencial, enquanto o eixo horizontal indica o tempo, tornando o instrumento útil para mostrar sinais periódicos.

O monitor do osciloscópio funciona como uma tela de computador ou de televisão, sendo uma tela graduada revestida por um material especial que “acende”, quando sobre ela incide um feixe de elétrons, gerando um ponto luminoso

que se movimenta periodicamente na tela da esquerda para a direita. Esse feixe sofre deflexões (para cima e para baixo da tela) e acelerações, de acordo com a variação dos campos elétricos e magnéticos gerados no circuito eletrônico acoplado à tela. O osciloscópio permite medir valores instantâneos de sinais elétricos rápidos, fornecendo valores de tensões e correntes elétricas, bem como de frequências e diferenças de fase de oscilações. Um exemplo bem conhecido de osciloscópio é o eletrocardioscópio usado em unidades de tratamento intensivo de hospitais (UTI ou CTI) para monitorar a atividade elétrica do coração de pacientes internados.

A Fig. 2.2 mostra a situação inicial do experimento, quando o neurônio se encontra no estado de repouso. Nesse momento o sinal captado pelo osciloscópio e registrado na tela (no lado direito da figura) assinala o valor do potencial de repouso de -70 mV . A distribuição dos íons através da membrana também é representada na figura. A diferença relativa dos gradientes de concentração de um dado íon é representada pelo tamanho do símbolo do mesmo em cada lado da membrana: o símbolo mostrado em tamanho maior indica o lado no qual a concentração do íon é mais elevada e *vice-versa*. Quando o estimulador é acionado pelo fechamento do circuito em A, a situação que se estabelece é a mostrada pela Fig. 2.3a. O estímulo elétrico gerado pelo estimulador fornece energia à membrana, causando mudança na permeabilidade da mesma para o Na^+ . A energia do estímulo abre canais iônicos específicos, que são chamados de *canais iônicos dependentes de voltagem*. Nesse momento se estabelece o *estado ativo*, no qual a membrana se torna despolarizada, porque ela perde a sua *polarização de repouso*.

Pela comparação das concentrações iônicas nas Figs. 2.2 e 2.3a, podemos ver que a **despolarização** é o resultado da passagem de cargas positivas para dentro da célula, graças a um aumento súbito da permeabilidade ao Na^+ , que entra intensamente devido ao seu gradiente eletroquímico. A despolarização é um processo que dura em torno de 0,5 ms.

Analisando a distribuição iônica através da membrana no repouso mostrada na Fig. 2.2, observa-se que a negatividade intracelular do estado de repouso era atrativa para o Na^+ , sendo reforçada pela diferença de concentrações do próprio Na^+ através da membrana. O resultado do aumento da permeabilidade para este íon, causado pelo estímulo, é o rápido influxo de Na^+ , que torna positiva a parte interna da membrana, despolarizando a membrana. Mas o aumento da permeabilidade ao Na^+ é transitório, sendo imediatamente seguido por um aumento semelhante na permeabilidade ao K^+ , que resulta em rápido efluxo deste íon da célula, repolarizando a membrana, como pode ser visto na Fig. 2.3b.

A **repolarização** é o retorno ao estado de polarização de repouso, começa imediatamente após a despolarização e também dura aproximadamente 0,5 ms. O aumento da permeabilidade ao K^+ se deve à abertura de canais específicos para este íon, o qual passa para o meio externo devido ao gradiente eletroquímico, que nesse momento favorece

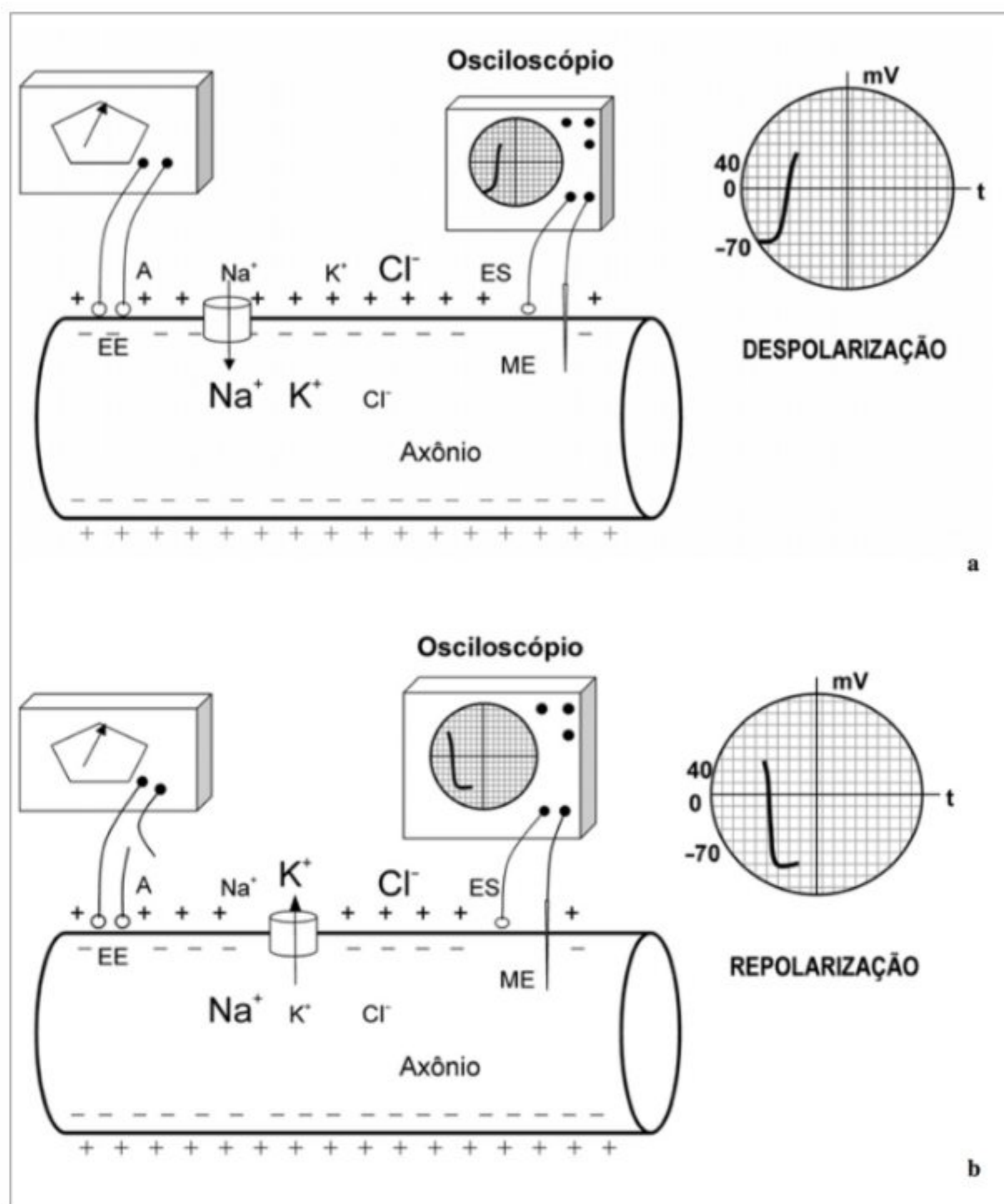


FIG. 2.3 Registro do potencial de ação. Esquema representativo de um experimento capaz de medir a mudança do potencial transmembranar pós-estimulação: (a) fase de despolarização; (b) fase de repolarização. Na despolarização ocorre um grande influxo de Na^+ em resposta ao estímulo, que é imediatamente seguido por um efluxo de K^+ , que resulta na repolarização da membrana.

a saída de carga positiva, devido à negatividade atingida pelo meio externo resultante da entrada do Na^+ durante a despolarização. Embora o efluxo de K^+ restaure a polaridade de repouso membrana, quimicamente o estado não é o mesmo do antecedente à estimulação, isto é, eletricamente o estado da membrana é análogo ao do repouso, mas do ponto de vista da distribuição iônica entre o citoplasma e o extracelular, a situação é inversa. Assim, *cabe à bomba de Na^+-K^+ restaurar o estado de repouso*, já que os gradientes invertidos dos dois íons através da membrana favorecem o seu trabalho.

Quando essa sequência de acontecimentos é observada na tela de um osciloscópio, o sinal que aparece é do tipo ilustrado na Fig. 2.4, que é chamado de PA. Observe que imediatamente antes do PA, há um pequeno aumento do potencial

elétrico, que é devido a uma resposta localizada da membrana ao estímulo. Quando essa resposta local atinge uma dada amplitude (ou limiar), o PA é deflagrado. Observe ainda que, com a saída de K^+ , o potencial não retorna imediatamente ao valor de repouso (-70 mV), mas o ultrapassa e atinge um valor mais negativo do que este e a membrana fica hiperpolarizada por algum tempo, sendo necessários alguns milissegundos para o retorno ao estado de repouso. Isto se deve ao fato de o *potencial de equilíbrio do K^+ ser mais elevado do que o potencial de repouso da membrana*, ou seja, a quantidade de K^+ que sai, durante a repolarização, é maior do que aquela necessária para a restauração do potencial de repouso. Este é restabelecido pela ação da bomba de Na^+-K^+ , que permuta esses dois íons entre o meio extra e o intracelular, até suas concentrações de repouso.

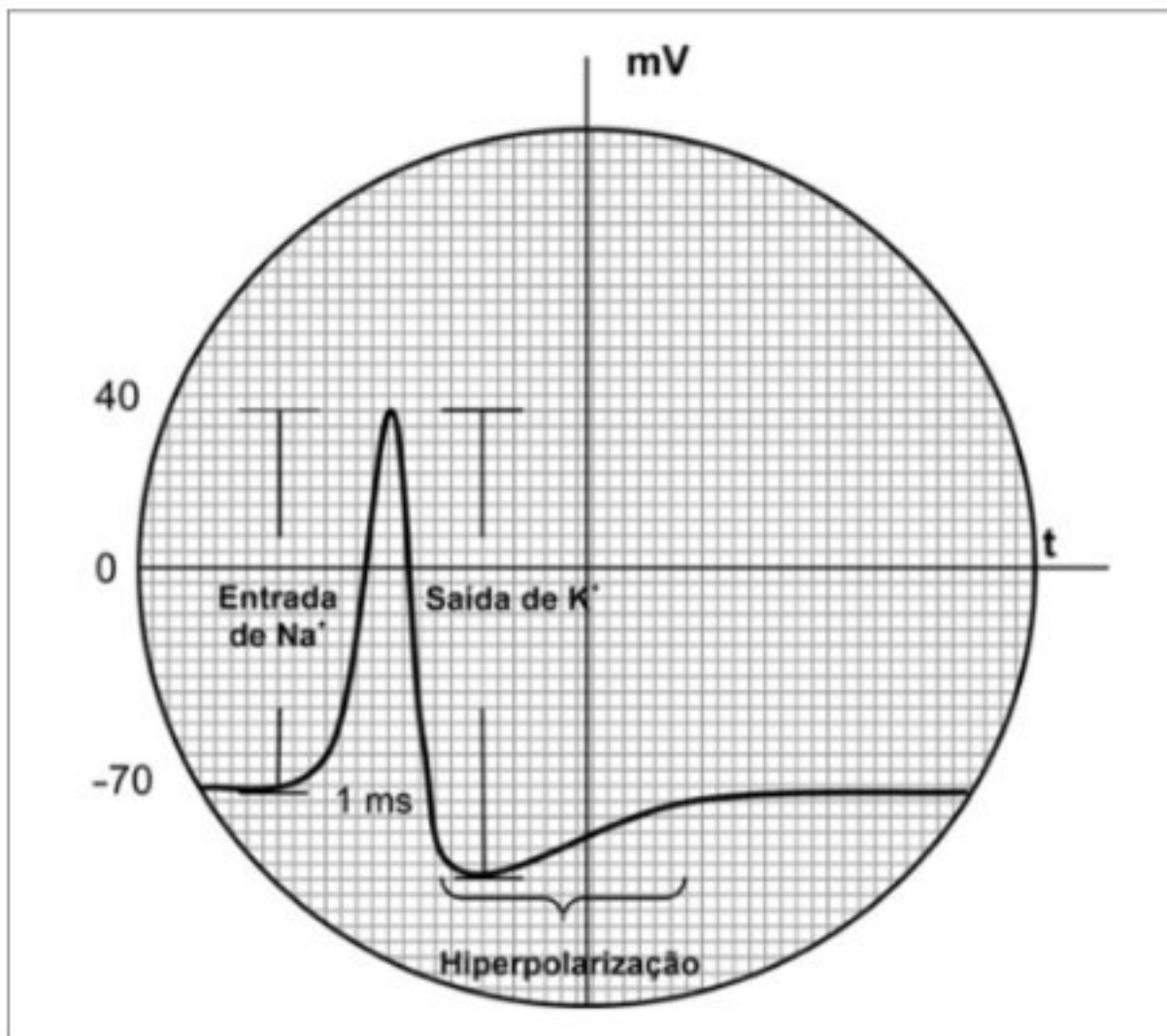


FIG. 2.4 Potencial de ação na tela do osciloscópio. A subida do potencial de ação é causada pela entrada de Na^+ e a descida pela saída de K^+ . Após a repolarização, há uma fase de hiperpolarização, na qual o potencial se encontra abaixo de -70 mV (potencial de repouso), retornando lentamente para o potencial de repouso.

CARACTERÍSTICAS DO POTENCIAL DE AÇÃO

O PA é um fenômeno especialmente observado nas células excitáveis e apresenta características únicas, que o distinguem de todos os outros fenômenos conhecidos. É um processo explosivo e auto-regenerativo, que apresenta um período refratário, uma amplitude determinada e um limiar de disparo, sendo um fenômeno “tudo ou nada”. Além de disso, o PA é um fenômeno que se propaga ao longo da membrana da célula, não ficando restrito ao local de seu início, onde é feita a estimulação.

O PA é um fenômeno de **natureza explosiva** porque, uma vez iniciados os eventos relativos à sua formação, é impossível pará-los, antes que todo o ciclo esteja concluído. É **auto-regenerativo** porque o potencial de repouso é naturalmente restaurado ao final do ciclo completo. É “**tudo ou nada**” porque uma vez o PA deflagrado, a sua amplitude não pode ser graduada, sendo um parâmetro de intensidade constante para a mesma fibra nervosa, variando apenas com as condições físico-químicas do tecido. Além disso, toda célula excitável apresenta um limiar de disparo, um período refratário e uma velocidade de propagação de PA.

Limiar de Disparo e Amplitude do PA

Não é qualquer estímulo que consegue deflagrar um PA. Cada fibra nervosa apresenta um *limiar de excitação* ou de *disparo* próprio. O **estímulo limiar** é o mínimo necessário (ou a energia mínima necessária) para provocar o disparo do PA. Estímulos de energias menores do que o limiar de excitação

são ditos subliminares para aquela fibra, e estímulos de energias superiores são supraliminares.

Na experiência com a fibra nervosa isolada, se a estimulação do axônio for gradualmente aumentada a partir de um valor subliminar, “**nada**” será observado ao osciloscópio enquanto o nível da estimulação não atingir o limiar de excitação da fibra. Quando este limiar for alcançado, um PA surgirá na tela do osciloscópio. Porém, se a intensidade do estímulo continuar a ser aumentada (além do limiar), a amplitude dos potenciais de ação que surgirão a seguir na tela não mudará, mostrando que a amplitude do PA limiar é o “**tudo**”. Isto quer dizer que o PA de uma fibra nervosa não apresenta **modulação de amplitude**. Portanto, esta grandeza (a amplitude) não pode constituir uma base para o código da informação nervosa, já que não varia com a intensidade do estímulo.

A amplitude do PA não pode ser graduada depois de seu início, sendo o PA, portanto, um fenômeno do tipo tudo ou nada.

Entretanto, se o aumento da intensidade do estímulo continuar a ser efetuado, em dado momento, será observado na tela do osciloscópio que um único estímulo supraliminar será capaz de produzir mais de um PA. Isto se dará logo que a intensidade do estímulo permitir essa multiplicidade. Assim, a base do código de informação nervosa é a **modulação da frequência** de potenciais de ação. O sistema nervoso central faz uma análise com base na frequência dos sinais transportados por cada fibra nervosa. Na realidade, ele analisa as características dos **trens de potenciais de ação** (seqüências de potenciais de ação muito próximos), isto é, a extensão de cada um e o intervalo de tempo entre os seus potenciais de ação, além de considerar o intervalo entre os trens seqüenciais.

Período Refratário

Um PA produzido em qualquer ponto de uma fibra nervosa deixa uma trilha de refratariedade. Esta condição impede que um segundo estímulo aplicado à fibra, imediatamente após o primeiro, produza um segundo PA, sendo necessário o resguardo de um certo intervalo de tempo entre os dois estímulos. Este período de refratariedade é chamado **período refratário**.

Há dois eventos que contribuem para a existência desse período refratário. O primeiro é o fato de os canais iônicos necessitarem de certo tempo para se tornarem inativos e poderem ser novamente ativados. O segundo é que, durante a repolarização, os canais de potássio estão totalmente abertos, causando o fluxo excessivo de cargas para fora da fibra, o que se opõe à despolarização.

Freqüentemente, é considerada a existência de dois períodos refratários, que fazem referência a momentos diferentes da geração do PA, o período refratário absoluto e o relativo. O **período refratário absoluto** é o período em que um novo

PA não ocorre na fibra excitável, independentemente da intensidade da estimulação. Esse período se estende por toda a fase de despolarização do potencial gerado pelo estímulo anterior, devido aos canais de sódio ainda abertos, e abrange parte da fase de repolarização. O valor desse período varia de fibra para fibra. O período refratário absoluto é seguido por um **período refratário relativo**, no qual um estímulo muito intenso já pode excitar a fibra, produzindo um potencial de amplitude ligeiramente menor. Este período refratário é, na realidade, um artifício de laboratório, sendo observado em experimentos específicos.

Velocidade de Propagação do PA

A estimulação de um axônio em qualquer ponto ao longo do seu comprimento gera um pulso no catódio (eletrodo de estimulação positivo) que se propaga em direção aos extremos da fibra. Essa propagação ocorre devido às correntes locais que vão, gradativamente, despolarizando os pontos seguintes ao ponto de estimulação. Essa transferência pontual de despolarização segue nos dois sentidos ao longo da membrana. Esse processo é conhecido como **impulso nervoso**. A propagação significa que o pulso não permanece estacionário no ponto de origem (ponto de estimulação), e sim, segue ao longo da fibra nervosa.

A propagação do PA ocorre a diferentes velocidades, dependendo dos seguintes fatores: **diâmetro da fibra** – as fibras de maiores diâmetros conduzem o impulso mais rapidamente do que as de menor diâmetro; **presença ou não de mielina** – a presença de mielina aumenta a velocidade

de condução das fibras; **temperatura** – o aumento da temperatura do sistema, dentro dos limites fisiológicos, favorece a condução.

As fibras amielínicas têm que ter diâmetros muito grandes para poderem conduzir impulsos rapidamente. Um exemplo notável é o axônio gigante de lula, que conduz a 20 m/s, porém os axônios de lula têm diâmetros que variam de 0,5 a 1 mm. As fibras mielínicas de vertebrados são bem mais finas do que o axônio de lula; apesar disso, as fibras de vertebrados conduzem o PA a uma velocidade bem maior, por serem mielinizadas.

A Fig. 2.5 apresenta o esquema de um axônio mielinizado. As camadas de mielina que revestem o axônio são espaçadas, sendo esses espaços denominados **nódulos** ou **nodos de Ranvier**. Esses nodos se encontram a diferentes distâncias uns dos outros, de acordo com os diferentes tipos de fibras. Uma teoria que é chamada de **teoria da condução saltatória** explica o aumento de velocidade proporcionado pela mielina. Dando apoio a essa teoria, temos o fato de que, em um axônio mielinizado, pulsos são produzidos ativamente somente nos nodos de Ranvier, pois a região mielinizada apresenta uma alta resistência elétrica, por causa da sua constituição lipídica. Os íons não podem fluir através da bainha de mielina, mas fluem com facilidade através dos nodos; portanto, os potenciais de ação que fluem de nodo a nodo possuem uma velocidade maior e gastam menos energia do que em fibras amielínicas. Nas fibras mielínicas a velocidade é de cerca de 100 m/s, enquanto nas amielínicas, em torno de 1 m/s.

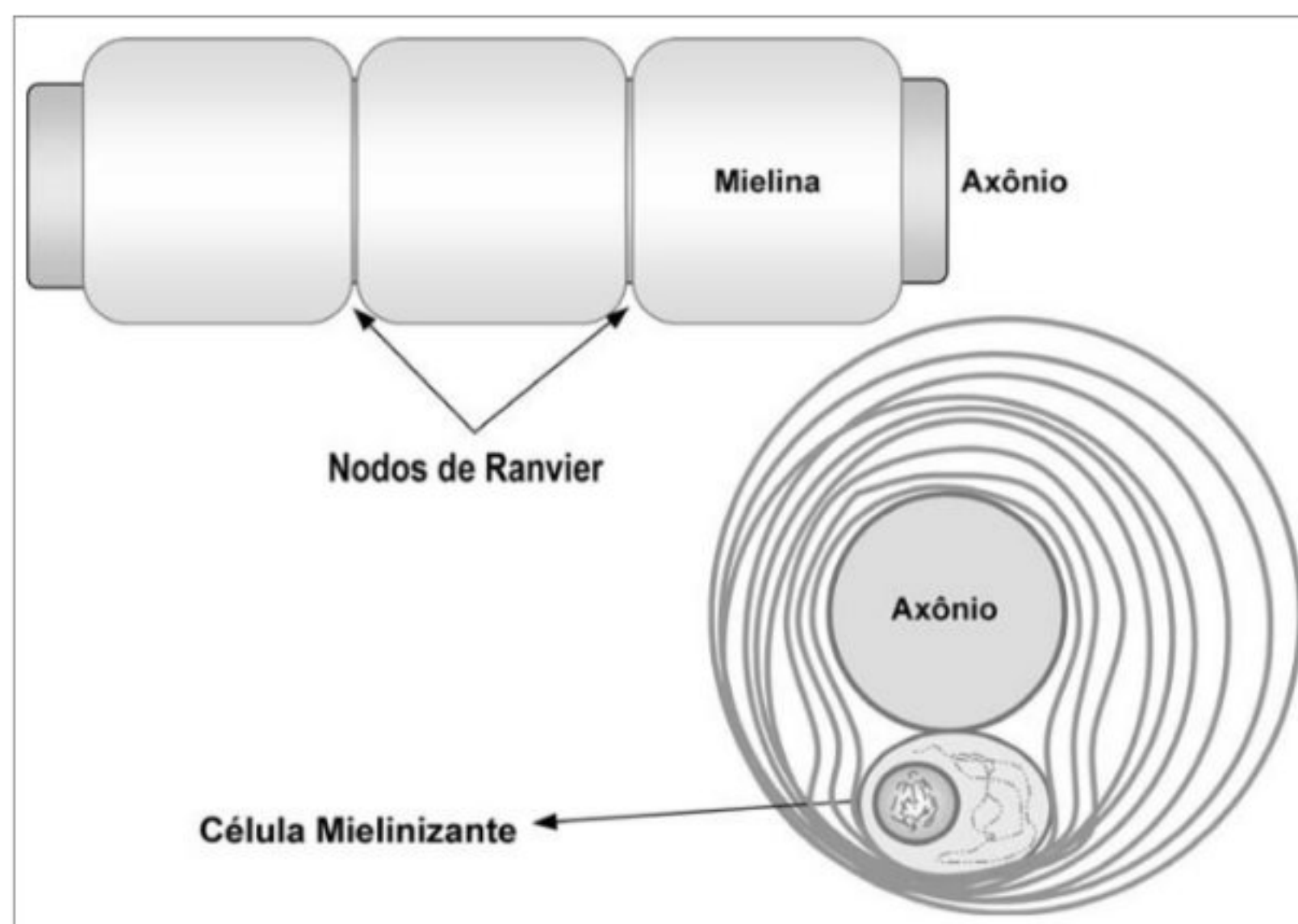


FIG. 2.5 Esquema de um axônio mielinizado. Acima, vista longitudinal do axônio mielinizado, mostrando os nodos de Ranvier. Abaixo, vista de um corte transversal do axônio, mostrando a célula mielinizante, cuja membrana se estende e envolve o axônio. No sistema nervoso periférico a célula mielinizante é a célula de Schwann, e no sistema nervoso central é o oligodendrócito.

Classificação das Fibras Nervosas

As fibras nervosas são axônios, mielinizados ou não, envolvidos por uma fina membrana de tecido conjuntivo (ou membrana conjuntiva), chamada **endoneuro**. No sistema nervoso periférico, as fibras nervosas estão unidas formando os nervos e, no sistema nervoso central (SNC), elas constituem os tratos ou fascículos.

Na formação do nervo há três bainhas ou membranas conjuntivas. A primeira e mais interna é o endoneuro, que separa um axônio do outro, funcionando como isolante funcional. A segunda é o **perineuro**, que envolve pequenos feixes de fibras nervosas. Finalmente, o nervo é envolvido por uma membrana conjuntiva muito resistente, o **epineuro**, pois é rica em conteúdo de fibras colágenas. Todas essas bainhas

contribuem para a alta resistência mecânica (resistência a lesões mecânicas) característica do nervo.

As fibras nervosas são classificadas de acordo com a velocidade com que conduzem os potenciais de ação. Assim, os parâmetros que são levados em consideração são o diâmetro da fibra e a mielinização. A Fig. 2.6 mostra um esquema representando duas classificações frequentemente usadas para as fibras nervosas.

A primeira classificação é uma **classificação geral** (parte de cima da Fig. 2.6), podendo ser usada tanto para fibras nervosas sensitivas como para as motoras. Essa classificação reúne as fibras mielínicas como **classe A** e as amielínicas em uma **classe C**. As fibras do tipo A podem ainda ser classificadas em tipos alfa (α), beta (β), gama (γ) ou delta (δ), de acordo com os seus diâmetros, que diminuem de 20,0 a 3,0 μm no sentido de α para δ . As fibras do tipo C têm diâmetro variando de 3,0 a 0,5 μm e a velocidade de propagação de PA nessas fibras varia de 2,0 a 0,5 m/s. Nas fibras $A\alpha$, a velocidade de propagação de PA assume valores de 120 a 56 m/s, sendo os intervalos de variação da velocidade nas fibras $A\beta$, $A\gamma$ e $A\delta$, respectivamente, 80-30 m/s, 50-20 m/s e 30-2 m/s.

A segunda classificação é a **classificação sensorial** (parte de baixo da Fig. 2.6), usada somente para fibras sensitivas, onde as fibras mielínicas são numeradas de I a III e as amielínicas levam o número IV. A velocidade de propagação das fibras tipo I varia de 120 a 60 m/s, sendo as fibras de velocidade de 120-80 m/s chamadas de fibras Ia (20-12 μm de diâmetro) e as fibras cuja velocidade varia de 100-60 m/s chamadas de fibras Ib (16-10 μm de diâmetro). Já as fibras II, III e IV apresentam diâmetros compreendidos entre 10-5 μm , 5-3 μm e 3,0-0,5 μm , respectivamente, e conduzem potenciais de ação a velocidades que variam, respectivamente, de 60-30 m/s, 30-2 m/s e 2,0-0,5 m/s.

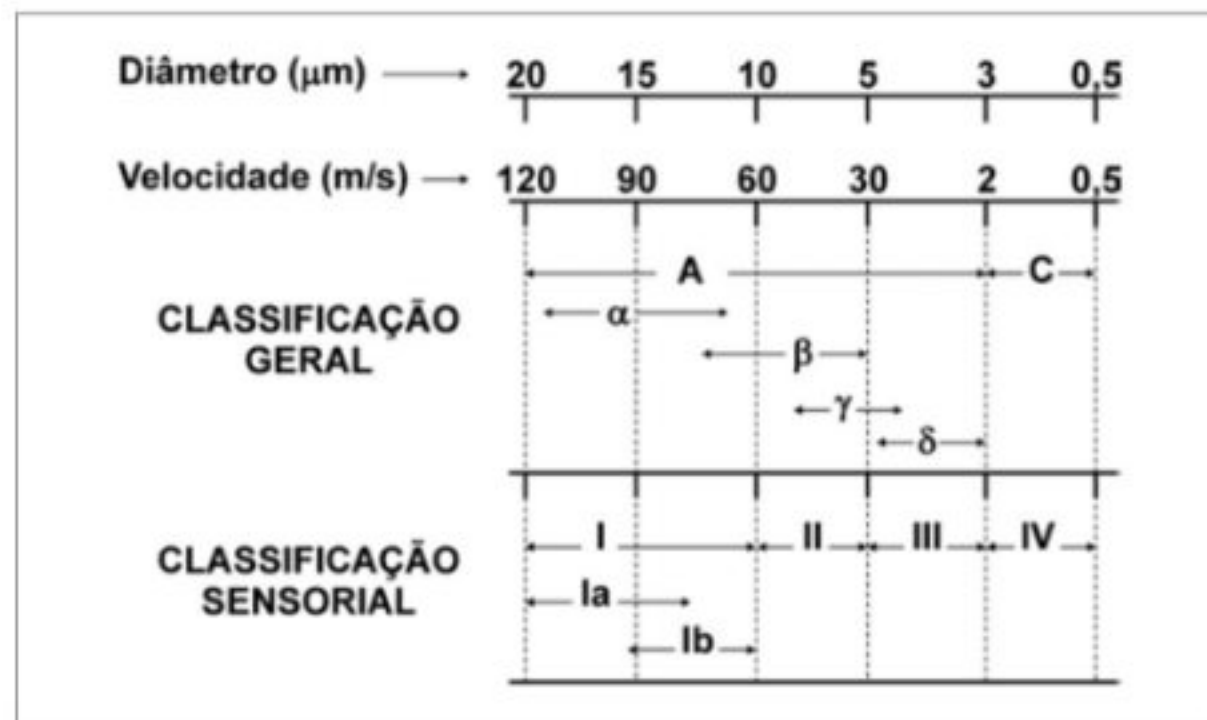


FIG. 2.6 Esquema mostrando dois tipos de classificação de fibras nervosas: uma classificação geral, usada tanto para fibras motoras como sensitivas, e a outra usada especificamente para fibras nervosas sensoriais.

Transmissão Sináptica

Dentro do sistema nervoso, a informação nervosa se propaga, sendo transmitida de neurônio para neurônio até alcançar o seu destino. O local onde se faz essa transmissão é chamado de **sinapse**, denominação dada por Sherrington para pontos de contato funcional especializados de uma célula nervosa com outra. Na realidade, sinapse é o local de passagem de informação de um neurônio para outra célula, por meio de um mecanismo específico de transmissão. A sinapse entre duas células nervosas é chamada de **sinapse neurônio-neurônio**, e a sinapse entre uma célula nervosa e uma célula muscular é normalmente denominada **junção neuromuscular**. As sinapses neurônio-neurônio existem tanto no SNC como nos gânglios viscerais.

Nas sinapses, a célula transmissora é chamada de pré-sináptica e a célula que recebe a informação, de pós-sináptica. Elas ficam muito próximas uma da outra, e, no SNC, nenhuma célula glial se interpõe entre os neurônios na região do contato sináptico. Tal contato envolve um terminal axônico, ou seja, a ponta de um ramo de um axônio, que é denominado **terminal pré-sináptico**. Este faz contato, ou sinapse, com uma pequena área na membrana da célula pós-sináptica, que é denominada membrana pós-sináptica. No caso da sinapse neurônio-neurônio, o terminal pré-sináptico pode estabelecer contato com uma pequena área sobre: (1) o soma, determinando uma **sinapse axo-sômica**; (2) o dendrito, **sinapse axo-dendrítica**; ou (3) o axônio do neurônio pós-sináptico, estabelecendo uma **sinapse axo-axônica**.

Com base nas suas características morfológicas e seus mecanismos de transmissão da informação, as sinapses são classificadas em dois tipos: **sinapse elétrica** e **sinapse química**. Nas **sinapses elétricas** a transmissão nervosa resulta de um fenômeno puramente elétrico. Nestas, a membrana do neurônio pré-sináptico e a do pós-sináptico são separadas por uma fenda de apenas 2 nm, onde se encontram estruturas especiais, configurando o que é chamado de **junção gap**. Essas estruturas especiais são tubos de proteínas que atravessam a fenda e estabelecem conexões de canais aquosos intercelulares, formando pontes de baixa resistência para trocas iônicas entre as duas células. Os canais são suficientemente lar-

gos para transportar moléculas de peso molecular maior do que 1.500 Da e permitem a passagem bidirecional de íons. Assim, as correntes locais, resultantes do PA se propagando pelo neurônio pré-sináptico, podem excitar o neurônio pós-sináptico. As sinapses elétricas são comuns em peixes. No sistema nervoso de mamíferos adultos, elas ocorrem apenas em certos contatos dendro-dendríticos, que parecem influenciar a sincronização das atividades de populações de neurônios. Tais sinapses são mais frequentes no sistema nervoso embrionário, onde podem atuar no desenvolvimento das conexões sinápticas orientado pelo sincronismo das descargas de populações de neurônios.

Nas **sinapses químicas**, transmissão de informação envolve a participação de uma substância química chamada de **neurotransmissor**.

Como as sinapses elétricas raramente ocorrem no sistema nervoso dos mamíferos, aqui serão estudadas somente as sinapses químicas, iniciando pela descrição morfológica deste tipo de sinapse e seu mecanismo da transmissão. Em seguida, uma discussão será feita sobre as características desta transmissão e o processamento de informação nos neurônios. Ao final, serão tecidos alguns comentários sobre os neurotransmissores mais conhecidos e seus receptores, bem como sobre a neuromodulação.

SINAPSES QUÍMICAS

Os elementos de uma sinapse química são: a membrana pré-sináptica, a fenda sináptica, a vesícula sináptica, o neurotransmissor, a membrana pós-sináptica e o receptor sináptico.

Como pode ser visto na Fig. 3.1, a **membrana pré-sináptica** é a membrana do terminal pré-sináptico, onde se encontra um grande número de **vesículas sinápticas** que contêm o neurotransmissor. Essas vesículas são grânulos de diferentes tamanhos (cerca de 50 nm de diâmetro) e formas, com um conteúdo líquido, que é, na realidade, uma solução salina contendo o neurotransmissor e algumas enzimas relacionadas com a síntese deste. O **neurotransmissor** é a substância

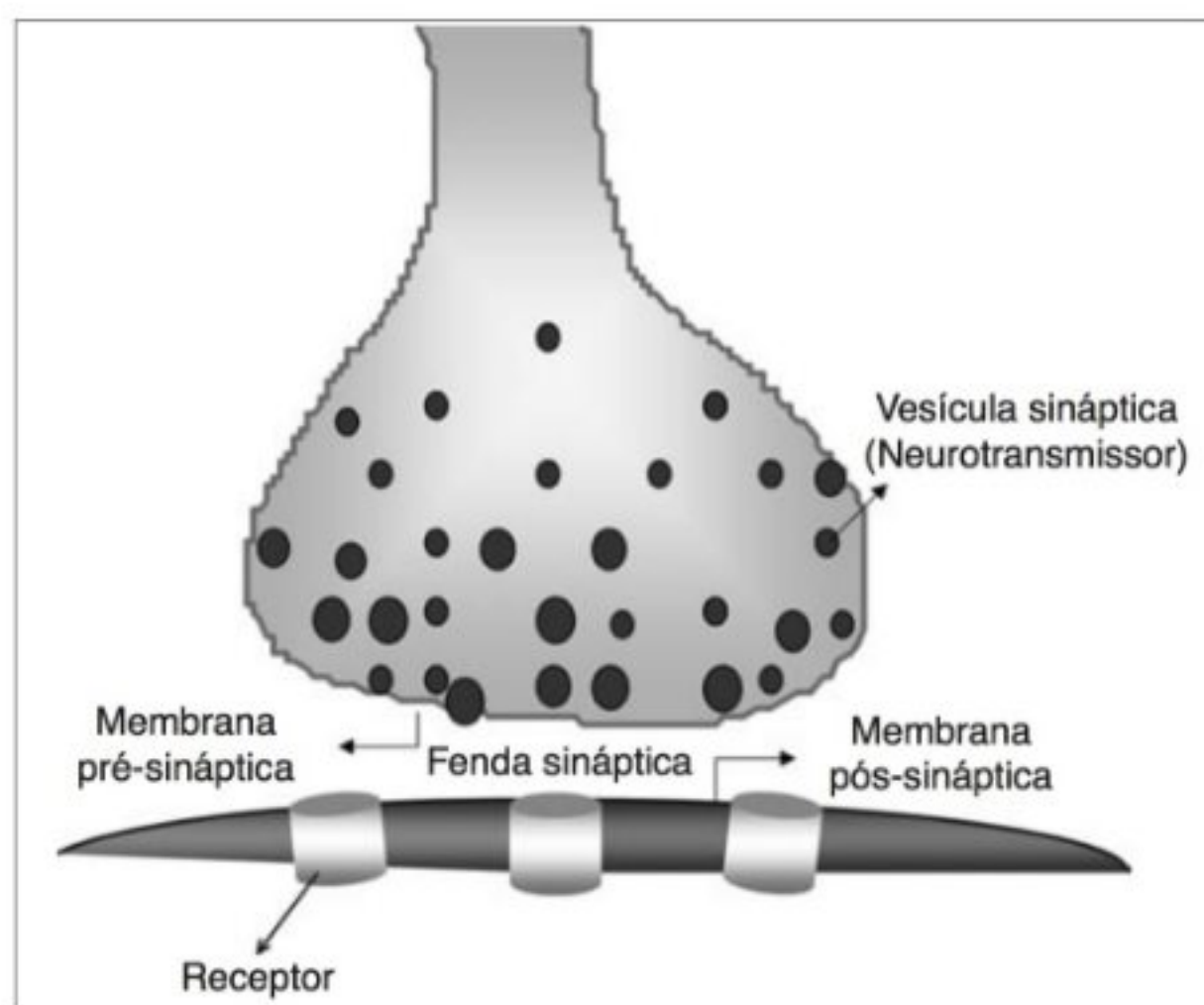


FIG. 3.1 Elementos de uma sinapse química.

química que promove a transmissão da informação da membrana pré-sináptica até a membrana pós-sináptica.

A **membrana pós-sináptica** é a porção da membrana citoplasmática da célula pós-sináptica que faz contato com o terminal pré-sináptico. Ela é estruturalmente diferente das regiões que não estabelecem contato com terminais pré-sinápticos, sendo o local onde se encontram os receptores sinápticos. As membranas pré e pós-sinápticas são separadas por uma distância de 30 a 50 nm, sendo este espaço chamado de **fenda sináptica**. O **receptor sináptico** é uma molécula protéica que faz parte da constituição da membrana pós-sináptica.

Em geral, os terminais pré-sinápticos são alargados, formando os botões sinápticos (Fig. 3.1). Dentro de um botão há muitas mitocôndrias, além de um grande número de vesículas sinápticas e outros grânulos.

Mecanismo Geral da Transmissão Sináptica

Há uma grande variedade de conexões interneurônios e muitos tipos morfológicos de sinapses, mas o mecanismo básico de funcionamento é o mesmo para todas as sinapses químicas.

O neurotransmissor contido nas vesículas (Fig. 3.1) é liberado quando o potencial de ação se propaga pelo terminal pré-sináptico. A energia desse potencial promove alterações locais que terminam por causar a fusão das vesículas com a membrana pré-sináptica e a liberação do seu conteúdo vesicular por exocitose.

Existe um grupo de proteínas associadas às vesículas sinápticas, as **sinapsinas**, que são importantes nesse processo de liberação do neurotransmissor. Essas sinapsinas ficam ligadas a fosfolípidios e proteínas das paredes das vesículas. Quando fosforiladas, as sinapsinas promovem a movimentação das ve-

sículas em direção à membrana nervosa, resultando na fusão das vesículas à membrana e a liberação do neurotransmissor. A fosforilação da sinapsina é dependente da concentração do íon cálcio (Ca^{++}) dentro do terminal (no axoplasma). O potencial de ação atua nos canais de Ca^{++} , promovendo a abertura de tais canais e o influxo do íon, aumentando a exocitose. A quantidade de neurotransmissor liberada é proporcional ao influxo de Ca^{++} .

As sinapsinas parecem ter múltiplas funções dentro dos terminais pré-sinápticos. Além do recrutamento de vesículas sinápticas e regulação da fusão das vesículas, também têm sido implicadas no desenvolvimento do neurônio, na sinaptogênese (formação de novas sinapses) e na manutenção das sinapses já formadas. Há estudos sugerindo uma significativa contribuição de um tipo de sinapsina (sinapsina I) para a formação e manutenção da estrutura pré-sináptica.

Quando liberado na fenda, o neurotransmissor se difunde pela mesma, alcançando o seu receptor sináptico instalado na membrana pós-sináptica. Ocorre então a interação entre esses dois elementos, o neurotransmissor e o receptor, que são duas moléculas que apresentam alta afinidade química entre si. Segundo a resposta dada pela membrana pós-sináptica, quando da interação neurotransmissor-receptor, uma sinapse pode ser considerada excitatória ou inibitória. As **sinapses excitatórias** funcionam de forma a promover a transmissão dos impulsos nervosos de um neurônio para outro. Já as **sinapses inibitórias** funcionam segundo um mecanismo oposto ao das excitatórias, gerando resistência à transmissão dos impulsos.

O esquema elementar da sequência de eventos que ocorrem ao nível sináptico, durante a transmissão sináptica, é o seguinte:

1. O potencial de ação propagado chega ao botão sináptico (terminal axônico) e despolariza a membrana pré-sináptica.
2. A despolarização abre canais de cálcio (Ca^{2+}), que são controlados pela voltagem. A entrada de Ca^{2+} estimula a exocitose de vesículas pré-sinápticas, liberando o neurotransmissor contido em seu interior para a fenda sináptica.
3. O neurotransmissor se difunde pela fenda sináptica e atinge a membrana pós-sináptica, alcançando o receptor sináptico.
4. A interação do neurotransmissor com o receptor sináptico provoca uma alteração na permeabilidade da membrana pós-sináptica.
5. Essa alteração de permeabilidade leva a uma mudança do potencial da membrana pós-sináptica, que é chamada de **potencial pós-sináptico (PPS)**.
6. Conforme o tipo de sinapse (ou seja, do receptor sináptico), a mudança do PPS pode ser no sentido de despolarizar ou de hiperpolarizar a membrana. A despolarização ocorre nas sinapses excitatórias e, neste caso, o potencial é chamado de **potencial pós-sináptico ex-**

citatório (PPSE). A hiperpolarização é característica das sinapses inibitórias e, neste caso, observa-se um **potencial pós-sináptico inibitório** (PPSI).

7. As moléculas do neurotransmissor que são liberadas pelas vesículas, ao se difundirem pela fenda sináptica, terão três possíveis destinos: interagir com receptores sinápticos, cair na corrente sanguínea ou ser reabsorvidas para vesículas pré-sinápticas. Durante qualquer um desses trajetos, o neurotransmissor pode sofrer ação de enzimas existentes na fenda sináptica (enzimas de fenda sináptica), sendo inativado. Dessa forma, a ação de cada descarga pré-sináptica é limitada no tempo.

Nas sinapses excitatórias ocorre despolarização da membrana pós-sináptica e nas sinapses inibitórias, hiperpolarização.

Resultados obtidos em experimentos montados para o registro dos eventos elétricos em sinapses medulares mostraram que é necessário mais de um pulso pré-sináptico para que ocorra a transmissão sináptica. Geralmente, um único PA provoca apenas uma despolarização local na membrana pós-sináptica, ou seja, um PPSE, que é um evento localizado. O PPSE inicia em um período de 1 a 1,5 ms após a estimulação do receptor sensorial e, logo em seguida, começa a cair exponencialmente com uma constante de tempo, cujo valor é dependente do neurotransmissor, do receptor sináptico e das propriedades da membrana pós-sináptica.

CARACTERÍSTICAS DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA

A transmissão sináptica é um fenômeno peculiar e apresenta características especiais. A seguir são citadas as mais importantes.

Potenciais Pós-sinápticos (PPS). A primeira característica das sinapses é, sem dúvida, a existência do PPS, que é uma resposta elétrica local e gradativa à ação do neurotransmissor. Como não tem período refratário, os PPS podem se somar temporal e espacialmente.

Transmissão em um Único Sentido. Geralmente as sinapses neurônio-neurônio e as junções neuromusculares transmitem os impulsos em um só sentido. A razão para isto é a diferença funcional entre as membranas pré e pós-sinápticas.

Os axônios podem conduzir em ambas as direções, mas o mecanismo da transmissão sináptica garante a existência de vias nervosas transmitindo em um único sentido.

Tempo de Retardo. Naturalmente, existe um tempo de retardo no processo sináptico, já que há demanda de tempo para a realização da sequência de eventos da transmissão sináptica: liberação e difusão do neurotransmissor, geração de PPS e início do potencial de ação na célula pós-sináptica. Este tempo de retardo é de 0,25 a 1 ms, no SNC.

Fadiga na Transmissão. Toda sinapse apresenta fadiga na transmissão após certo tempo de atividade, dependendo da frequência da descarga pré-sináptica. Quando o neurônio é

excitado repetidamente, a uma taxa muito rápida e por tempo prolongado, a frequência de descarga dos neurônios pós-sinápticos torna-se progressivamente menor ao longo da excitação, até que os neurônios deixam de responder. A fadiga é também chamada de *dessensibilização induzida pelo ligante*. Há dois fatores que contribuem para a fadiga: o esgotamento dos estoques de neurotransmissor e a diminuição da sensibilidade dos receptores por uma exposição muito prolongada a seu neurotransmissor. Usualmente, a fadiga sucede em poucos segundos ou poucos minutos.

Efeito da Acidose e Alcalose. As sinapses nervosas são muito sensíveis às variações de pH do meio extracelular. A alcalose aumenta em muito a excitabilidade do neurônio; a elevação do pH de 7,4 (normal) a 7,8 muitas vezes causa convulsões. Já a acidose deprime sensivelmente a atividade neuronal; uma queda de pH de 7,4 a 6,8 pode levar ao estado de coma.

Sensibilidade à Ação de Drogas. As sinapses são particularmente sensíveis à ação de drogas, que podem aumentar ou diminuir a transmissão sináptica, seja sinapse inibitória ou excitatória. A cafeína, por exemplo, aumenta a excitabilidade, porque abaixa o limiar de excitação, ao passo que, por exemplo, a esticnina aumenta a excitabilidade, porque bloqueia as sinapses inibitórias.

A ação das drogas se deve a vários mecanismos. Um deles é que a droga pode *mimetizar o neurotransmissor* por ter alguma semelhança química com ele. Isto permite sua ação sobre os receptores sinápticos daquele neurotransmissor e a ampliação do efeito sináptico característico do mesmo. Outro mecanismo é o *bloqueio do receptor sináptico*. Uma droga, que também tem alguma semelhança química com o neurotransmissor, ocupa o sítio de ligação do seu receptor, não permitindo a interação neurotransmissor-receptor, causando a diminuição ou o bloqueio do efeito sináptico. Há também mecanismos relacionados com a(s) enzima(s) da fenda. A droga pode *bloquear ou ativar as enzimas de fenda*. Como, normalmente, essas enzimas têm ação “desativadora” sobre o neurotransmissor, o seu bloqueio aumenta a ação do neurotransmissor e a sua ativação diminui.

Efeito da Hipoxia. A transmissão sináptica é extremamente sensível à diminuição no suprimento de oxigênio, sendo observadas mudanças importantes no funcionamento cerebral. Se este suprimento for suspenso por alguns segundos, os neurônios ficam menos responsivos, devido à falência da fase aeróbica do seu metabolismo e conseqüente diminuição da produção de energia para os processos neuronais.

Adição Espacial e Temporal. Duas das características ordinárias da transmissão sináptica são a adição (ou somações) temporal e a espacial. Potenciais pós-sinápticos de um terminal pré-sináptico ocorrendo suficientemente rápido podem se somar temporalmente. Da mesma forma, os potenciais pós-sinápticos gerados simultaneamente em pontos diferentes ao longo da superfície de um mesmo neurônio podem ser somados.

A **adição temporal** é a soma temporal dos potenciais pós-sinápticos causados por várias descargas de neurotransmissor por um mesmo terminal pré-sináptico. Com uma sequência de sinais chegando a um terminal pré-sináptico em intervalos de tempo suficientemente pequenos, seus efeitos sinápticos podem se somar e provocar a deflagração do PA. Isto se deve ao fato de o PPS não desaparecer completamente antes da chegada de um novo estímulo.

A **adição espacial** é a soma dos PPS de várias sinapses ativadas simultaneamente sobre um mesmo neurônio. A ativação de uma única sinapse não produziria uma despolarização suficiente para atingir o limiar de deflagração do PA. No entanto, tal ativação pode contribuir para aumentar o nível geral de excitabilidade do neurônio, quando sua ação é somada à de outras sinapses em atividade. A influência devida à adição é menor quando as sinapses ativadas se encontram muito distantes entre si. O efeito da adição espacial é mais eficaz quando elas se encontram localizadas em uma área circunscrita. Assim, chama-se adição espacial o processo de adição das despolarizações resultantes da atividade de diferentes sinapses convergentes sobre um neurônio.

Mecanismo Pós-descarga. O mecanismo sináptico de pós-descarga torna possível para um simples sinal instantâneo de entrada causar um sinal sustentado de saída durante alguns milissegundos, podendo resultar em descargas repetitivas. Quando um impulso chega ao terminal pré-sináptico neste intervalo de tempo, seu efeito pós-sináptico pode ser somado para sustentar um sinal de saída e o limiar de descarga pode ser atingido novamente.

Facilitação Pós-tetânica. A facilitação pós-tetânica consiste no fato de que, após uma salva de estímulos repetitivos (alta frequência) de curta duração (num tempo menor do que o necessário para o aparecimento de fadiga), o segundo neurônio fica “facilitado”, isto é, o potencial de membrana fica próximo do limiar de disparo devido a essa estimulação prévia, sendo, assim, mais fácil de disparar nele um PA. Em todas as sinapses, quanto mais freqüente a estimulação, mais neurotransmissor é liberado como resultado de cada ativação. De acordo com a literatura, a facilitação pode ocorrer num período de segundos a horas, dependendo do neurônio.

Potenciação Pós-tetânica ou de Longo Prazo. Consiste no aparecimento de uma pronunciada e prolongada potenciação do potencial pós-sináptico excitatório após a estimulação tetânica (de alta frequência), de poucos segundos, aumentando a probabilidade de o neurônio pós-sináptico disparar com uma estimulação subsequente. Na realidade, a estimulação tetânica causa um período de fadiga sináptica, mas em poucos segundos a excitabilidade da sinapse fica aumentada por poucos segundos a poucas horas. Se a sinapse é estimulada de novo durante este período de tempo de excitabilidade aumentada, o neurônio responde muito mais intensamente do que o seu normal. A potenciação pós-tetânica envolve mecanismos pré e pós-sinápticos, e resulta do acúmulo excessivo de Ca^{++} nos terminais pré-

sinápticos, que aumenta a liberação de neurotransmissor pelos terminais.

Muitas das propriedades sinápticas têm sido identificadas e estudadas em sistema nervoso de invertebrados simples. Um desses estudos mostrou que algumas dessas propriedades envolvem a ativação de receptores pré-sinápticos que são acoplados a uma enzima existente na membrana do terminal chamada de *adenilciclase*. Esta, quando ativada, ativa uma proteína *quinase* específica, que, por sua vez, inativa canais de potássio no terminal pré-sináptico por fosforilação, aumentando a duração do potencial pré-sináptico, aumentando o influxo de cálcio e a liberação de neurotransmissor.

PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÕES NOS NEURÔNIOS

A base do funcionamento do SNC é a organização sináptica existente na sua estrutura, já que sobre cada um de seus neurônios ocorrem milhares de sinapses, através das quais chegam informações de outros neurônios.

Em média, cada neurônio apresenta 1.000 sinapses espalhadas por todo o corpo celular e dendritos, e estimativas mostram que 80% da superfície dendrítica-somática é coberta por sinapses. Portanto, há um grande número de neurônios “convergindo” informações para um único neurônio. Essa configuração de vários terminais sinápticos de diferentes origens fazendo contato com um mesmo neurônio é denominada **convergência**. Considerando a presença de 10^{12} neurônios no cérebro humano, podemos estimar a existência de aproximadamente 10^{15} sinapses nesta parte do sistema nervoso. Este é um número bem grande, mas há regiões em que o número de botões sinápticos em cada neurônio é bem

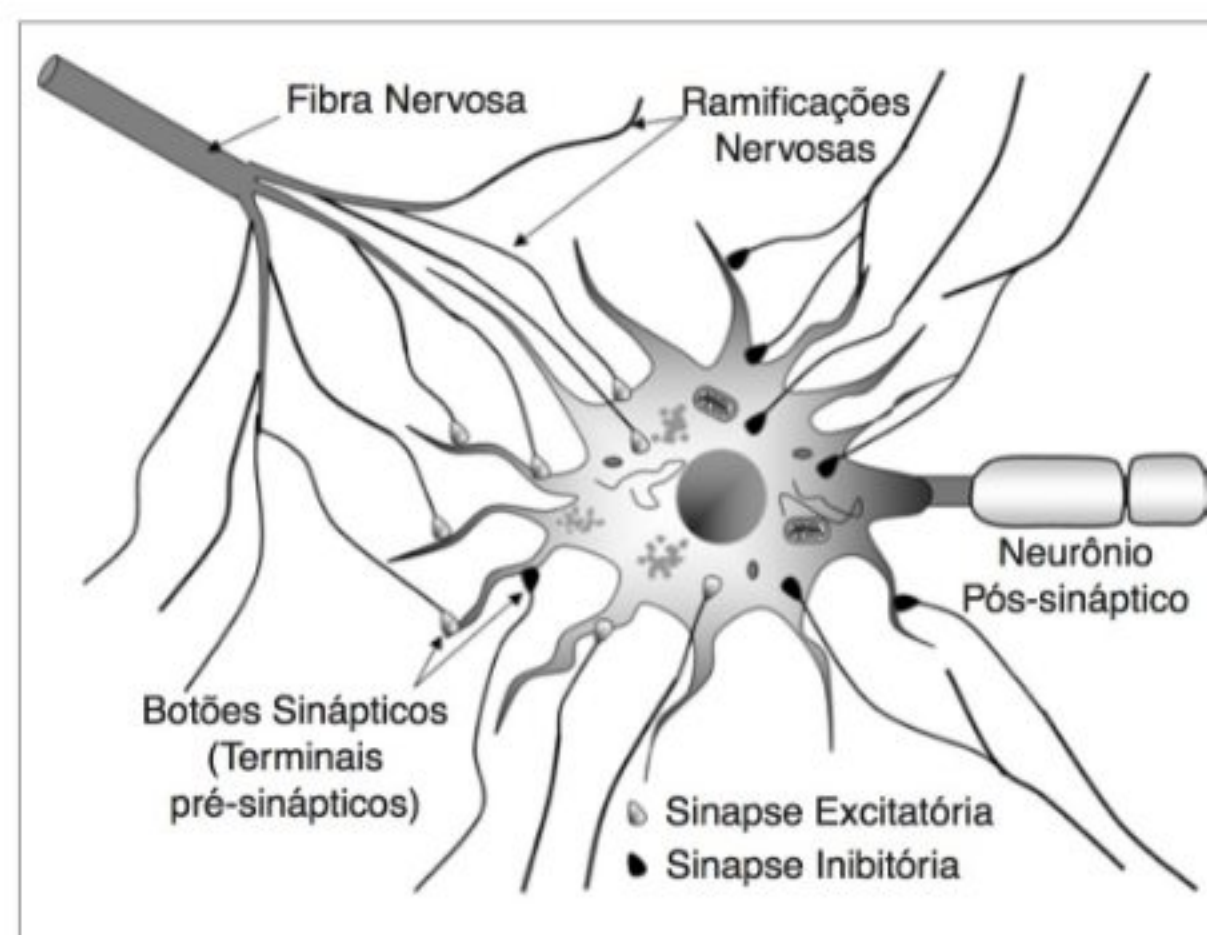


FIG. 3.2 Esquema representativo do processamento de informações em um neurônio, sobre o qual convergem sinapses excitatórias (●) e sinapses inibitórias (●).

maior, da ordem de 10.000, como no caso dos neurônios motores da medula.

A Fig. 3.2 mostra a situação real de todos os neurônios no sistema nervoso central. Sobre cada um deles há sinapses excitatórias (representadas pelos botões claros) e inibitórias (botões pretos). Como dito anteriormente, as sinapses excitatórias, quando ativadas, tendem a despolarizar o corpo do neurônio, ou seja, cada botão sináptico excitatório gera um pequeno PPSE. Por outro lado, as inibitórias tendem a hiperpolarizar a membrana da célula pós-sináptica, isto é, cada botão sináptico inibitório gera um pequeno PPSI. Devido à propriedade de adição espacial e temporal, PPSE e PPSI ocorrendo simultaneamente ao longo da superfície de um neurônio pós-sináptico podem se somar.

Se, ao final dessa adição, a despolarização da membrana da célula pós-sináptica alcançar o nível do disparo, um (PA) se propaga pelo axônio desse neurônio. A taxa (ou frequência) de disparo do neurônio pós-sináptico vai depender da soma total da influência das sinapses excitatórias e inibitórias, sendo, portanto, resultado de uma soma algébrica das influências parciais.

Na estimulação simultânea de sinapses excitatórias e inibitórias, o resultado será a soma algébrica de PPSE e PPSI.

NEUROTRANSMISSORES E SEUS RECEPTORES

O surgimento das sinapses químicas conferiu à transmissão sináptica uma série de características que não podem ser observadas nas sinapses elétricas. A conversão de energia dos potenciais de ação em energia química implica a síntese, armazenamento e liberação dos neurotransmissores, bem como a interação deste com o receptor sináptico e a necessidade de enzimas de fenda para limitarem a ação do neurotransmissor sobre o receptor. Todos esses estágios da transmissão são

passíveis de modulação, permitindo que a informação seja modificada por mecanismos endógenos ou exógenos.

Os primeiros neurotransmissores descritos foram a acetilcolina e a noradrenalina, tendo sido identificados em sinapses do sistema nervoso periférico. Mas, nas últimas décadas, os neurotransmissores têm sido alvos de muita investigação, e novos integrantes deste grupo têm sido descobertos. Um neurotransmissor normalmente é uma molécula simples: um aminoácido, uma monoamina ou um polipeptídeo (ou neuropeptídeo). Como todas as **monoaminas** (ou aminas biogênicas) os neurotransmissores monoamínicos são moléculas sintetizadas a partir de um aminoácido e os **polipeptídicos** são constituídos por uma cadeia de três ou mais aminoácidos.

Na literatura atual, são encontradas várias menções equivocadas sobre neurotransmissores. Há autores que designam como neurotransmissor certas substâncias endógenas que são, na realidade, moduladores da função neural ou **neuromoduladores**. É importante lembrar que o termo neurotransmissor se refere às substâncias que são sintetizadas nos terminais axônicos sinápticos e que funcionam como transmissores de informação nervosa entre um neurônio e uma outra célula, enquanto o neuromodulador sináptico ou co-transmissor é uma substância que pode ou não ser sintetizada por células do tecido nervoso e que, na sinapse, tem a função de modular a transmissão, não sendo diretamente responsável pela informação. Assim, a função do neuromodulador é alterar a liberação ou a ação do neurotransmissor, ampliando ou minimizando o seu efeito global sobre a célula pós-sináptica.

Outra classe de substâncias produzidas e liberadas por neurônios são os neuro-hormônios, que também não devem ser confundidos com neurotransmissores. No sistema nervoso, os neuro-hormônios têm ação neuromoduladora, mas muitos deles regulam a atividade de glândulas e/ou de células de diversos tecidos, além de poderem regular funções nervosas, agindo inclusive sobre sinapses. A Tabela 3.1 mostra alguns dos importantes neurotransmissores conhecidos, seus precursores e as regiões onde são mais frequentemente encontrados.

TABELA 3.1 Principais neurotransmissores, seus precursores e áreas de prevalência

Neurotransmissor	Precursor	Área de maior frequência
Acetilcolina	Colina	SNC e periférico
Serotonina (5-HT)	Triptofano	SNC, células cromafins do trato digestivo, células entéricas
Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Glutamato	SNC
Dopamina	Tirosina	SNC
Noradrenalina	Tirosina	SNC e sistema nervoso autônomo
Glutamato	Glutamato	SNC
Aspartato	Aspartato	SNC
Glicina	Glicina	Medula espinhal
Histamina	Histidina	Hipotálamo

A grande maioria dos receptores sinápticos pertence a uma classe de proteínas conhecida como **receptores em serpentina**, que são, na realidade, formados por **proteínas integrais** ou **transmembranares**. Essas proteínas cruzam a membrana por várias vezes (ver Fig. 1.4), normalmente sete vezes, e apresentam canais iônicos que se abrem por mudança na sua conformação, em resposta à interação neurotransmissor-receptor. Há receptores simples, nos quais os canais iônicos se abrem diretamente por essa interação, e há receptores mais complexos, que envolvem a ativação de proteínas da membrana que intermedeiam a abertura dos canais iônicos.

Os receptores complexos têm proteínas G e enzimas quinases que agem como intermediárias entre a interação neurotransmissor-receptor e a resposta sináptica. As **proteínas G** são pequenas proteínas que se ligam e hidrolisam a GTP (guanosina trifosfato).

Em geral, a estimulação contínua de receptores sinápticos resulta em mudança quantitativa dos próprios receptores, podendo acontecer uma *down-regulation* ou uma *up-regulation*, que são dois fenômenos que causam importantes alterações nervosas. A *down-regulation* é o resultado da diminuição do número de receptores na membrana, e a *up-regulation* diz respeito ao aumento do número de receptores. Essas duas mudanças quantitativas de receptores podem, respectivamente, diminuir ou ampliar a sensibilidade ao neurotransmissor, alterando a resposta funcional produzida pela ação do mesmo. Esses mecanismos de alteração quantitativa dos receptores são as bases de vários fenômenos resultantes da estimulação intensa de áreas do sistema nervoso central, tal como o desenvolvimento de dependência de drogas.

Acetilcolina

A acetilcolina (ACh) é uma molécula simples, sendo um acetil-éster de colina, sintetizada a partir de colina e acetil-CoA, por ação da enzima colina-acetiltransferase, que catalisa a reação da colina com acetato, como mostrado na Fig. 3.3. Os neurônios, ou as terminações, que sintetizam e liberam ACh são chamados **colinérgicos**.

A inativação das moléculas excedentes de ACh na fenda sináptica é realizada pela **acetilcolinesterase** (enzima de fenda ligada a um glicolípido da membrana plasmática da célula pós-sináptica) que hidrolisa a ACh em colina e acetato. A colina é recaptada pelo terminal sináptico e reutilizada na síntese de acetilcolina. A Fig. 3.3 mostra a síntese e degradação da ACh nas sinapses colinérgicas.

Os receptores de ACh são compostos por quatro unidades peptídicas e há duas categorias básicas de receptores colinérgicos: receptores muscarínicos e receptores nicotínicos. Essa classificação foi feita com base em pesquisas realizadas no início do século XX, que estudaram a reatividade dos receptores a fármacos que imitam ou que antagonizam a ação da ACh. Os receptores muscarínicos são ativados pelo alcalóide **muscarina**, que é encontrado no cogumelo, e os nicotínicos respondem à ação da **nicotina**, extraída do tabaco.

Os **receptores muscarínicos** são encontrados no cérebro, coração, pâncreas e músculo liso. Há cinco subtipos dentro dessa classe, sendo todos receptores em serpentina ligados à enzima adenilciclase ou à fosfolipase C, através de proteína G. Desses cinco subtipos, há dois cujos mecanismos de ativação são conhecidos: o M1 e o M2.

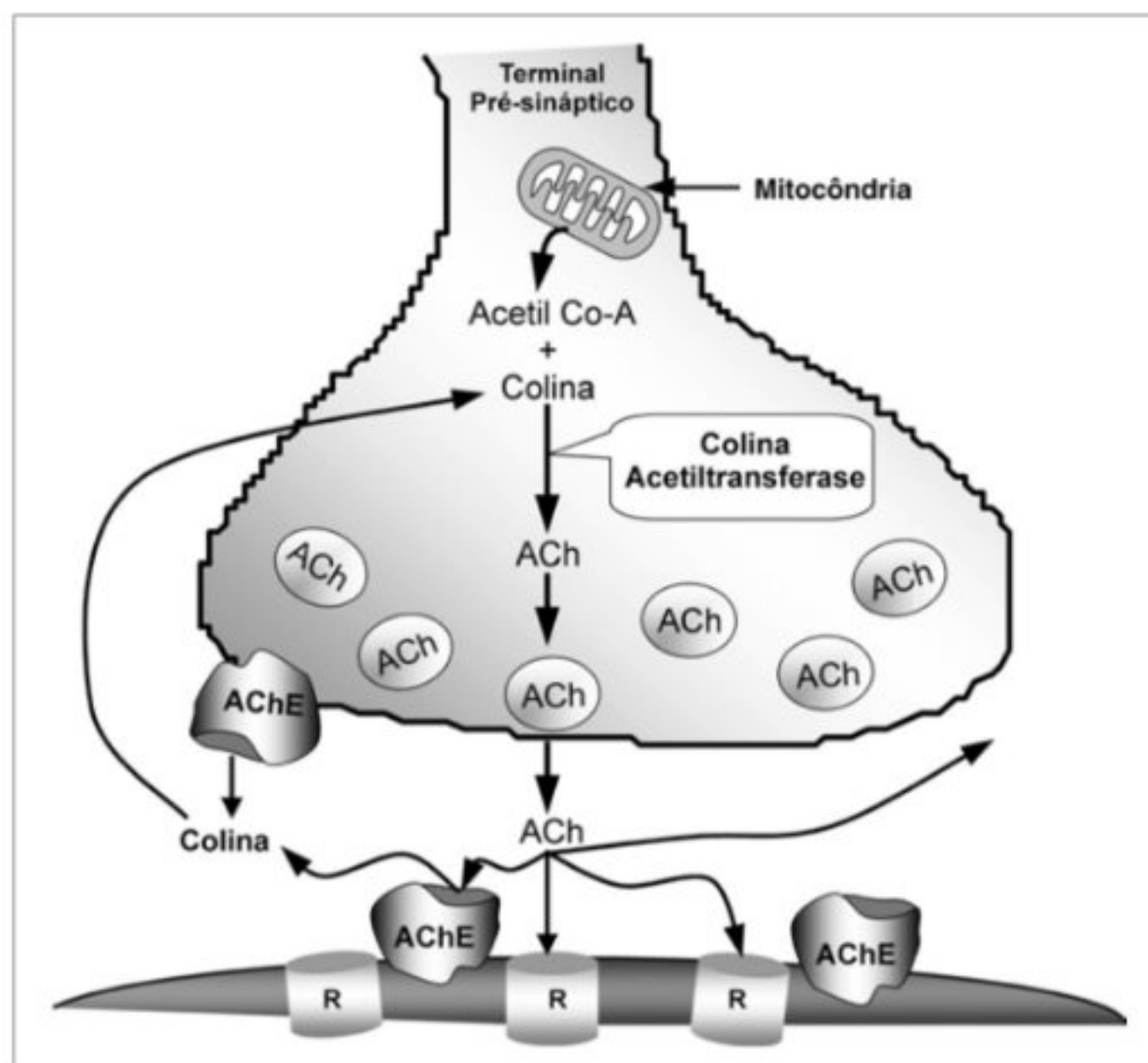


FIG. 3.3 Síntese e degradação da acetilcolina.

Os **receptores M1 e M2** são compostos por sete subunidades protéicas (ou domínios protéicos), todos atuando através da proteína G. Os M1 são receptores encontrados em sinapses colinérgicas muscarínicas excitatórias e os M2 são encontrados em inibitórias. Assim, a ação da ACh em um receptor M1 causa despolarização da membrana e, no receptor M2, promove hiperpolarização. A ativação dos receptores M1 provoca a redução da condutância ao K^+ , por ação da fosfolipase C, enquanto a ativação dos receptores M2 resulta no aumento da condutância ao K^+ , devida a uma inibição da adenilciclase.

Os **receptores nicotínicos** de ACh são encontrados principalmente nas junções neuromusculares do músculo esquelético, nos gânglios simpáticos e no cérebro. Esses receptores apresentam cinco subunidades protéicas, duas do tipo α (alfa) e as outras dos tipos β (beta), γ (gama) e δ (delta). Nas duas subunidades alfa estão os sítios de ligação para a ACh. Quando a ACh se fixa nesses sítios, o receptor muda sua conformação, advindo um aumento da condutância através tanto dos canais de Na^+ como de K^+ . Mas o resultado é a despolarização da membrana pós-sináptica, porque o influxo de Na^+ predomina, devido ao forte gradiente deste íon entre os meios intra e extracelulares.

Catecolaminas

As catecolaminas recebem essa designação por serem constituídas pelo radical catecol (um anel fenólico ligado a duas hidroxilas) e por uma cadeia lateral de etilamina. A dopamina e a noradrenalina (ou norepinefrina) são catecolaminas que partilham uma via comum para sua biossíntese enzimática. Essa mesma via sintética é encontrada

em células da glândula supra-renal, que secreta o hormônio adrenalina ou epinefrina, que se forma a partir da noradrenalina.

As catecolaminas são sintetizadas a partir do **aminoácido tirosina**. A tirosina é transportada pelo sangue e captada pelos neurônios, onde entra em uma sequência de reações (Fig. 3.4), que começa com uma reação que transforma tirosina em dopa, sendo catalisada pela enzima **tirosina-hidroxilase**. Subseqüentemente, a dopa é convertida em **dopamina** pela enzima **dopa-descarboxilase**. A dopamina é então captada, por um processo ativo, para dentro das vesículas.

Nas vesículas de neurônios dopaminérgicos a síntese termina com a dopamina, pois elas contêm apenas tirosina hidroxilase. Nos neurônios noradrenérgicos, as vesículas contêm também uma outra, a **dopamina- β -hidroxilase**, que age sobre a dopamina, convertendo-a em noradrenalina. As Figs. 3.4a e b mostram, respectivamente, a síntese e a recaptção da dopamina e da noradrenalina. O principal metabólito da dopamina é o ácido homovanílico.

O fator limitante na produção dessas catecolaminas está na fase de conversão da tirosina em dopa, pois a ação da tirosina hidroxilase é sujeita a um processo de *feedback* negativo, ou inibitório, tanto pela dopamina como pela noradrenalina.

O processo denominado **feedback** ou retroalimentação é um processo de controle de sínteses (de neurotransmissores, hormônios etc.), no qual o próprio produto (que é substância sintetizada) controla a sua síntese. O **feedback** é **negativo** quando a síntese do produto diminui com o aumento da concentração do próprio produto, ou seja, o aumento da concentração da substância sintetizada inibe a sua síntese e a diminuição estimula a síntese. No **feedback positivo** a si-

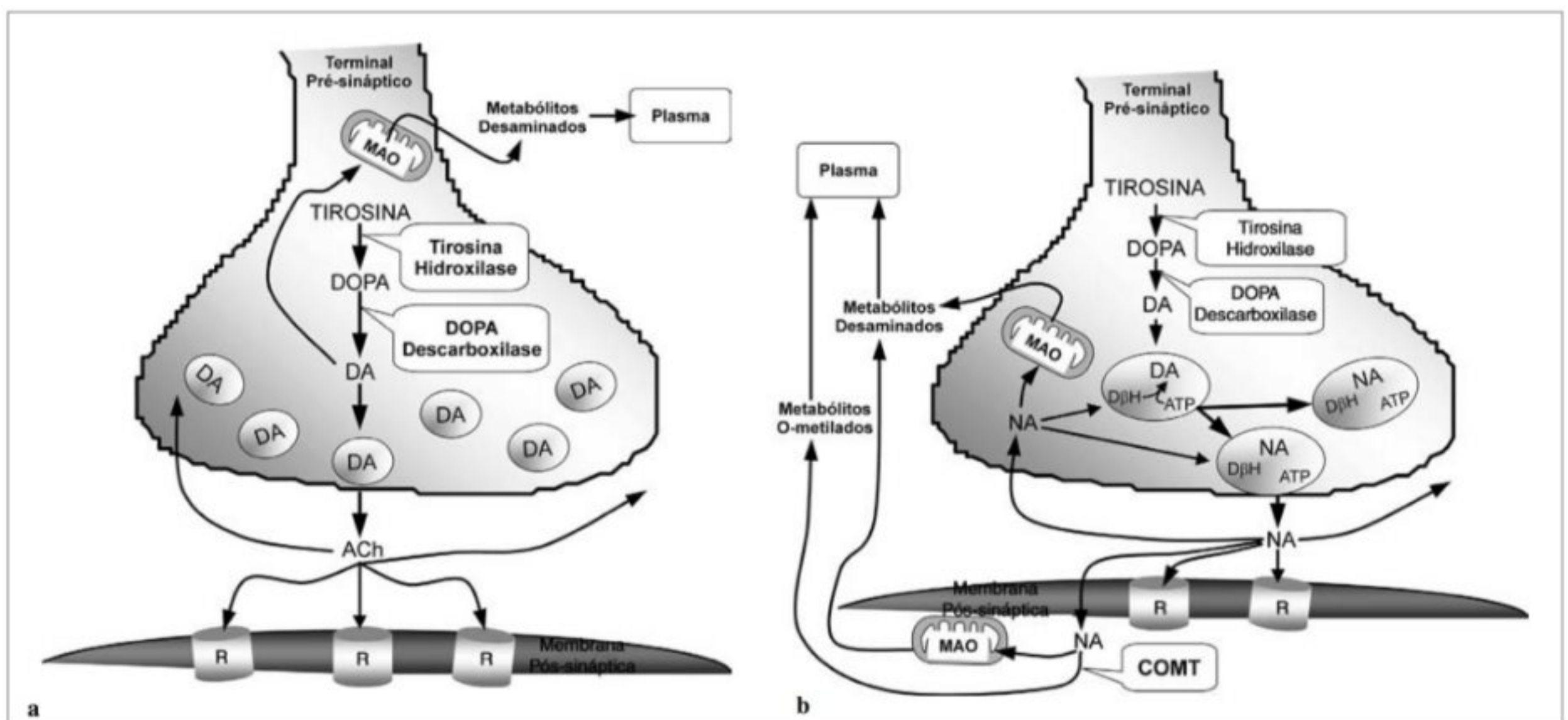


FIG. 3.4 Síntese e degradação das catecolaminas. (a) dopamina; (b) noradrenalina.

tuação é inversa: o aumento da taxa do produto aumenta a sua síntese e a diminuição inibe.

Enzimas Desativadoras da Noradrenalina. Cerca de 80% da catecolamina liberada na fenda sináptica é rapidamente removida por recaptação para o terminal pré-sináptico, sendo este o principal mecanismo de remoção e limitação da ação desse tipo de neurotransmissor. Essa remoção é feita por um mecanismo de recaptação ativa, que é de alta afinidade e é dependente do Na^+ . Nas sinapses noradrenérgicas, existem duas enzimas que participam da degradação do neurotransmissor: a *catecolamina-O-metiltransferase* (COMT) e a *monoamina oxidase* (MAO). No SNC, a MAO é encontrada na superfície externa das mitocôndrias dos terminais pré-sinápticos. Esta enzima oxida a noradrenalina no axoplasma, sendo o produto da oxidação captado pelas vesículas para a ressíntese de nova noradrenalina. A COMT desativa a noradrenalina por uma reação de metilação. Localiza-se no citoplasma dos neurônios, ligada à membrana e, principalmente, nas células da glia. É uma enzima encontrada em vários tecidos, inclusive no fígado, onde metaboliza as catecolaminas.

Há uma classe de antidepressivos que age inibindo a ação desativadora da MAO, aumentando o efeito pós-sináptico nas sinapses noradrenérgicas. Estes são bastante eficazes, mas seu uso é limitado, devido aos seus efeitos colaterais, que exigem muitas precauções.

RECEPTORES CATECOLAMINÉRGICOS

Os **receptores dopaminérgicos** são encontrados em sinapses excitatórias e inibitórias. Já foram descobertos mais de

quatro tipos de receptores de dopamina, tanto receptores pós-sinápticos como pré-sinápticos. Sob a ação do neurotransmissor, os *receptores pré-sinápticos de dopamina* controlam a taxa da exocitose de vesículas em um terminal pré-sináptico de um outro neurotransmissor, regulando, assim, a taxa de liberação deste último na fenda sináptica.

A Fig. 3.5 apresenta o mecanismo pré-sináptico de controle da atividade de uma sinapse. Esta figura mostra uma sinapse axo-dendrítica (ou sinapse axo-sômica), cujo neurotransmissor é B e o receptor é RB, que traz acoplada ao seu terminal pré-sináptico uma sinapse axo-axônica de neurotransmissor C e receptor RC. Quando o neurotransmissor C é liberado, a sua ação sobre seu receptor RC causa a hiperpolarização da membrana pré-sináptica do terminal de B. Isto diminui o grau da despolarização causada pelo PA que se propaga por este terminal, reduzindo a intensidade da exocitose e a liberação do neurotransmissor B. Quanto maior a liberação de C, maior a inibição sobre a liberação de B.

Os receptores dopamina-1 e dopamina-2, representados pelas siglas D1 e D2, são os mais frequentemente encontrados no SNC. Os receptores D1 e D2 são proteínas transmembranares acopladas a proteínas G. No primeiro, a proteína G ativa a adenilciclase membranar, enquanto, no segundo, a proteína G inibe esta enzima. Os receptores D2 são encontrados em sinapses dopaminérgicas inibitórias, pois a sua ativação hiperpolariza a membrana pós-sináptica, por aumentar a condutância ao K^+ , aumentando o efluxo deste íon e, portanto, a negatividade intracelular.

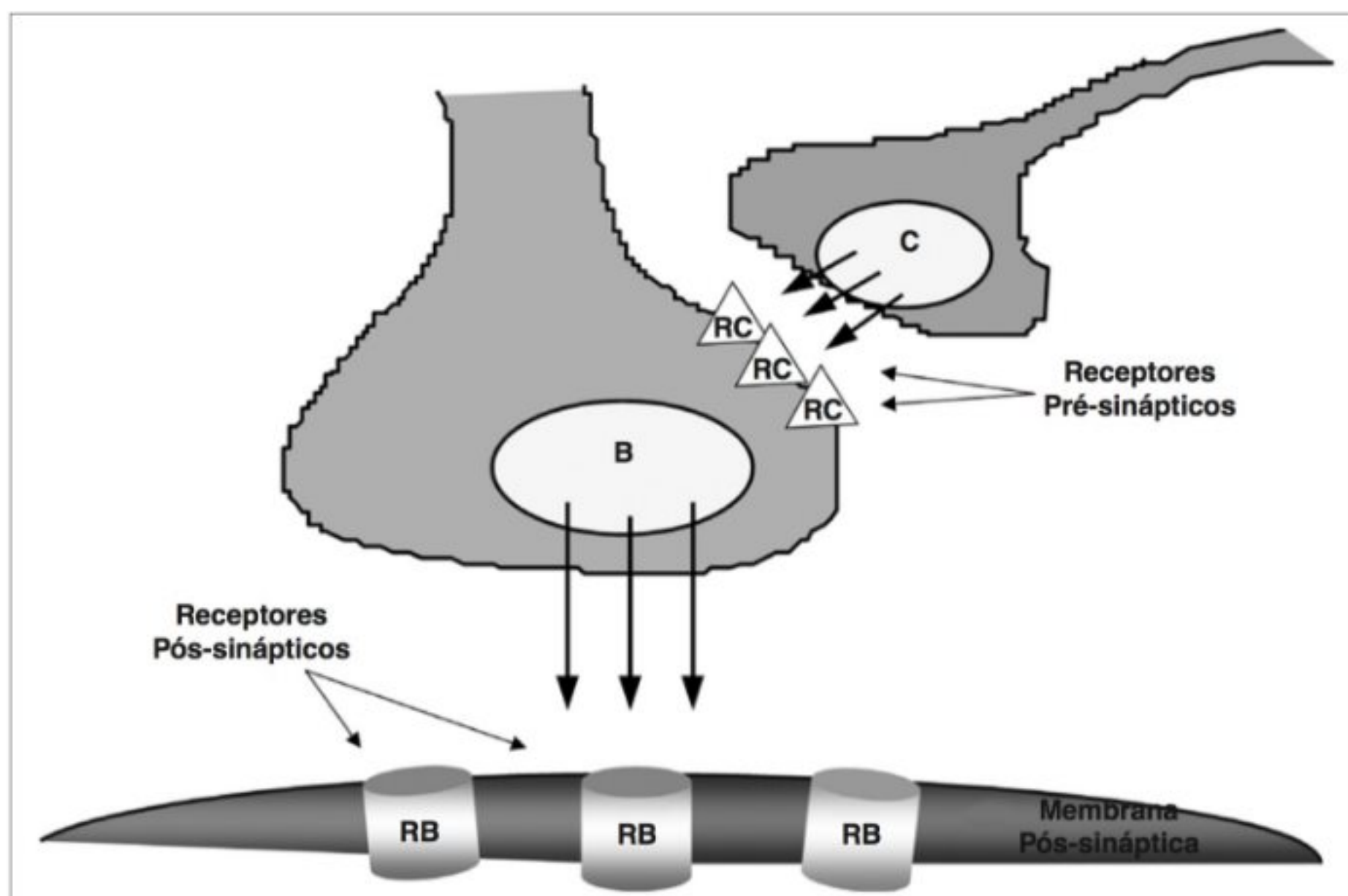


FIG. 3.5 Mecanismo pré-sináptico de controle da atividade de uma sinapse. O neurotransmissor da sinapse axo-dendrítica (ou axo-sômica) é B e o seu receptor é RB. O neurotransmissor da sinapse axo-axônica é C e o seu receptor é RC. Quando C é liberado, ele age sobre RC e hiperpolariza a membrana pré-sináptica do terminal de B, diminuindo a liberação deste.

Os **receptores noradrenérgicos** são receptores em serpentina também acoplados a proteínas G. São classificados em α e β , sendo que essas classes se subdividem em $\alpha 1$, $\alpha 2$... e $\beta 1$, $\beta 2$.

Serotonina

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é uma substância encontrada em vários outros tecidos do organismo, onde não está evidentemente relacionada com neurotransmissão, e sim com outras funções. Ocorre em grandes concentrações nas plaquetas e no trato digestivo, bem como no tecido conjuntivo. O neurotransmissor 5-HT é sintetizado no corpo do neurônio a partir do triptofano (um aminoácido essencial). Sua síntese começa pela ação da enzima **triptofano-hidroxilase**, que converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Este é então convertido em 5-HT pela **5-hidroxitriptofano-descarboxilase**, ficando o neurotransmissor armazenado nas vesículas sinápticas. A Fig. 3.6 mostra a síntese e recaptação da serotonina. O aumento da ingestão de triptofano pode aumentar as taxas cerebrais de 5-HT, sendo, no entanto, a sua síntese limitada pelo nível de saturação da enzima triptofano-hidroxilase. Os neurônios que secretam 5-HT são denominados **serotoninérgicos**.

Após a sua liberação na fenda sináptica, a 5-HT começa a ser removida por mecanismo de recaptação ativa para o terminal pré-sináptico. Como no caso da noradrenalina,

essa recaptação é de alta afinidade e dependente do Na^+ . A serotonina que cai na corrente sanguínea é eliminada do organismo através da urina como ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Este é o seu principal metabólito, que pode ser dosado para avaliação do metabolismo da serotonina.

RECEPTORES DE SEROTONINA

Vários receptores de serotonina já foram descobertos nos últimos anos. Hoje se conhecem sete tipos, sendo alguns deles pré-sinápticos. Esses receptores são numerados de acordo com a ordem em que foram descobertos e são representados pelas siglas 5-HT1, 5-HT2... e 5-HT7. Cada um desses apresenta vários subtipos. Por exemplo, dentro do grupo 5-HT1 existem os subtipos 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E e 5-HT1F. A maioria desses receptores é do tipo proteína em serpentina acoplada a proteínas G, que agem ao nível de adenilciclase ou fosfolipases. Mas alguns deles, como os receptores 5-HT3, são canais iônicos simples. Os receptores 5-HT6 e 5-HT7 são encontrados por todo o sistema límbico, sendo que os do tipo 5-HT6 apresentam uma alta afinidade com certas drogas antidepressivas.

Histamina

A histamina é uma substância encontrada em vários tecidos. Está presente principalmente nos mastócitos e em células san-

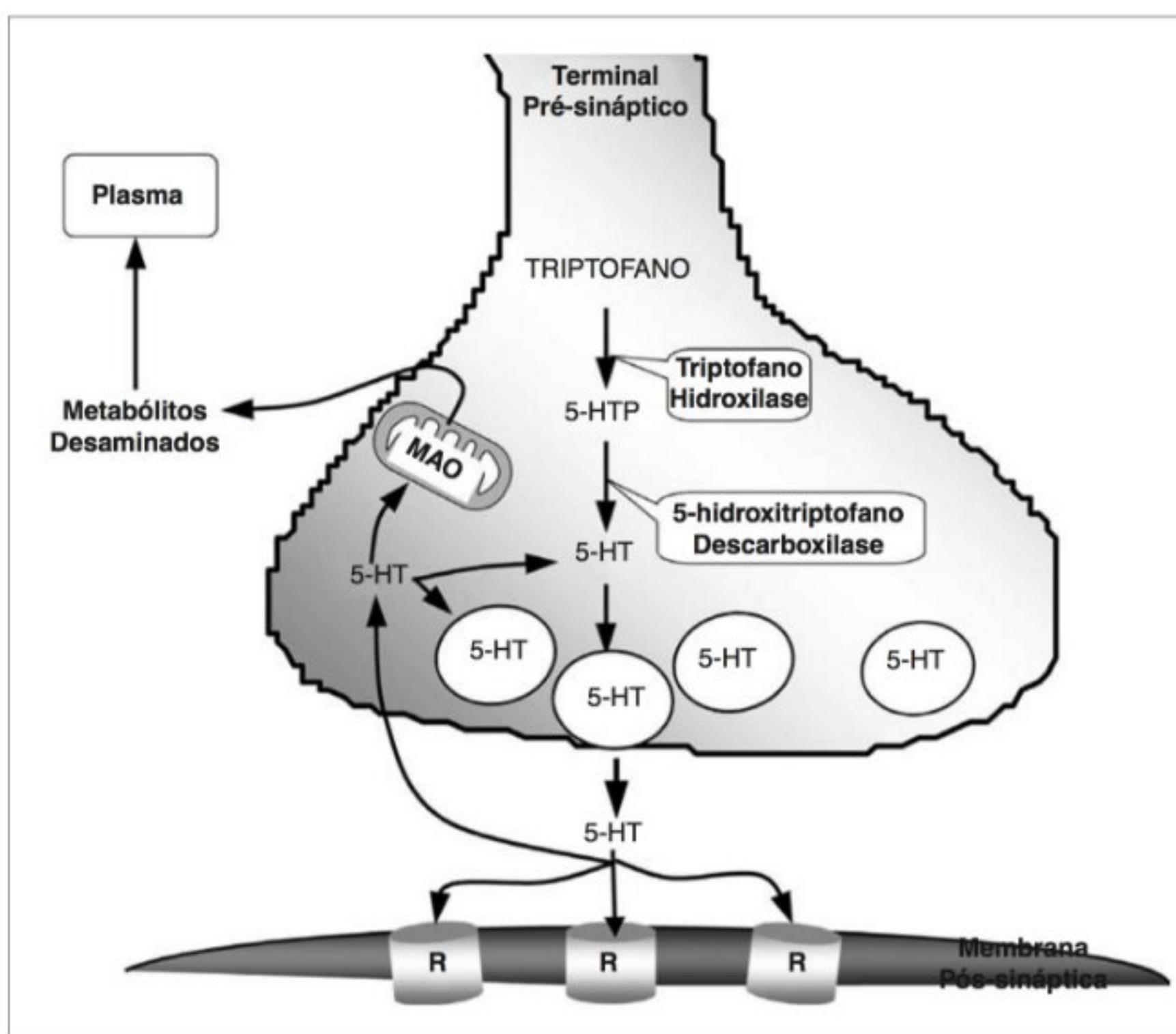


FIG. 3.6 Síntese e degradação da serotonina.

güíneas, que são células ricas em grânulos histamínicos, estando relacionada com uma série de reações periféricas, em especial na resposta alérgica. No SNC, a histamina é encontrada em neurônios do hipotálamo, onde pode atuar como neurotransmissor. É formada a partir da descarboxilação do aminoácido histidina. O passo inicial da sua desativação é feito pela enzima histaminase e, em seguida, sofre a ação da MAO.

Há três tipos de receptores de histamina: H1, H2 e H3. São receptores acoplados a proteínas G, sendo que, nos receptores H1, essas proteínas ativam a fosfolipase C, e nos H2, atuam por meio da adenilciclase. Os receptores H3 são pré-sinápticos e modulam a liberação de neurotransmissor.

Aminoácidos Neurotransmissores

O **glutamato** (GLU) e o **aspartato** (ASP) são dois aminoácidos que podem funcionar como neurotransmissores. São encontrados em sinapses excitatórias de várias áreas do SNC, sendo que o GLU é responsável por cerca de 75% de toda neurotransmissão excitatória do cérebro. São dois aminoácidos que se convertem um no outro por reações de transaminação, sendo suas sinapses chamadas de glutaminérgicas.

O GLU e o ASP são removidos de suas fendas sinápticas por mecanismos de alta especificidade, sendo recaptados pelos terminais pré-sinápticos, onde retornam para vesículas. O GLU na fenda sináptica também é captado por células gliais, onde ele é armazenado sob a forma glutamina (GLU com mais um radical amino). Esta entra facilmente nos neurônios glutaminérgicos, sendo revertida a GLU pela enzima **glutaminase**.

Já foram identificados pelo menos cinco subtipos de receptores de GLU. Três deles são o **NMDA** (N-metil-D-aspartato), o **receptor de kainato** e o **receptor de AMPA** (ácido propiônico α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole). Essas denominações fazem referência a análogos sintéticos que os estimulam. O primeiro receptor, quando estimulado, abre canais para o Ca^{++} . Os dois últimos abrem canais iônicos para entrada de Na^+ e saída de K^+ , sendo receptores excitatórios. Os receptores NMDA têm sido muito estudados, devido às suas características especiais. São receptores encontrados principalmente no hipocampo e parecem estar relacionados à memória e ao aprendizado. Eles ficam bloqueados durante o repouso por ação do Mg^{++} nos canais de Ca^{++} , sendo desbloqueados quando a membrana pós-sináptica é parcialmente despolarizada. Essa regulação do Ca^{++} feita pelo Mg^{++} no receptor NMDA está relacionada com o desenvolvimento de conexões neuronais específicas, considerado importante nos processos de memorização e aprendizagem.

O GLU e o seu receptor NMDA são dois elementos que têm um significado particular na neuroquímica cerebral. Sabe-se que a estimulação excessiva de sinapses glutaminérgicas pode induzir morte neuronal, pois a ação de grande quantidade de GLU no receptor NMDA promove uma entrada excessiva de Ca^{++} no intracelular. Por outro lado, a

morte de neurônios causa liberação do GLU intracelular, o que amplia o efeito letal do GLU na área afetada. Uma condição patológica em que é observada a entrada excessiva de Ca^{++} através de receptores NMDA, independente da ação de GLU, é nos casos dos distúrbios isquêmicos do cérebro, sendo considerada responsável pela rápida morte de neurônios no AVC e em outros distúrbios encefálicos hemorrágicos.

A **glicina** (GLI) é um outro aminoácido que funciona como neurotransmissor, sendo encontrada em sinapses que têm um tipo de receptor específico de GLI, mas também ocorre em sinapses que têm como receptor o NMDA, que é receptor glutaminérgico. As sinapses de GLI com receptores NMDA são excitatórias e nas de receptores específicos de GLI, o seu efeito pós-sináptico é inibitório, devido a um aumento da condutância para o Cl^- . Essas sinapses inibitórias são sinapses freqüentes na medula espinhal.

Ácido Gama-aminobutírico

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um derivado de aminoácido, tendo sido, até hoje, encontrado exclusivamente em sinapses inibitórias. Os neurônios que secretam GABA são chamados de **GABAérgicos**.

A síntese do GABA começa pela descarboxilação do GLU, que é catalisada pela enzima **glutamato descarboxilase**. A ação dessa enzima tem como cofator o piridoxal fosfato, um derivado da piridoxina (vitamina B6). Normalmente, a deficiência de GABA e acúmulos de GLU no cérebro acompanham a deficiência de vitamina B6, podendo ocorrer certo grau de hiperexcitabilidade neuronal. O GABA é transformado em **semialdeído succínico** por ação da enzima GABA-transaminase, sendo eliminado nessa forma pela urina.

Há dois tipos de receptores GABAérgicos: GABA-A e GABA-B. Os receptores GABA-A são pré-sinápticos (Fig. 3.5), e quando ativados pelo GABA abrem canais de Cl^- , aumentando a condutância para este íon, o que hiperpolariza a membrana pré-sináptica. São receptores que funcionam controlando a exocitose no terminal pré-sináptico, regulando, assim, a liberação de um outro neurotransmissor. Os receptores GABA-B são pós-sinápticos e acoplados a uma proteína G. Sua ativação provoca o aumento da condutância ao K^+ , provocando hiperpolarização da membrana pós-sináptica.

MEDIADORES OU MODULADORES SINÁPTICOS

Os mediadores ou modulares sinápticos formam uma classe extensa de substâncias endógenas, de natureza química muito variada e mecanismos de ação bastante diversificados. Alguns dos mais conhecidos são as taquiquininas, como a substância P, os peptídeos opióides e vários hormônios.

Na espécie humana e em muitos vertebrados e invertebrados já foram identificadas seis **taquiquininas** e três tipos de receptores específicos para elas. A **substância P** é a taquiquinina mais

conhecida, sendo um polipeptídio com 11 resíduos de aminoácidos. É encontrada principalmente em terminações aferentes da **medula espinhal**, no sistema **nigroestriatal** e no **hipotálamo**. Na medula, atua como mediador sináptico de dor. O receptor específico para substância P, quando estimulado, ativa a **fosfolipase C**.

Entre os **peptídios opióides** encontramos as **encefalinas**, que são peptídios sintetizados no SNC e que se ligam em receptores, onde também se liga a morfina. Estão relacionados com o controle central da informação dolorosa, e serão devidamente estudados no capítulo referente à Fisiologia da dor. Já foram descritos cinco subtipos de receptores para os peptídios opióides.

Quanto aos hormônios, existem vários deles que atuam como modulares sinápticos. São hormônios que regulam

as funções nervosas, tais como: os glicocorticóides produzidos pela supra-renal, hábeis no controle do nível da atividade cerebral durante situações de estresse, e os hormônios sexuais, envolvidos com o comportamento sexual e a procriação.

Há também diversas outras substâncias endógenas, que parecem atuar como neuromoduladores, sendo exemplos: o **neuropeptídio Y**, que é encontrado principalmente em terminações noradrenérgicas do sistema nervoso autônomo; a **adenosina**, que tem receptores no cérebro; e o **óxido nítrico**, que também é produzido no cérebro e tem alguma função sobre o funcionamento nervoso, já que tem ação reguladora sobre a circulação sanguínea.

Circuitos Neurais

O estudo das características morfológicas e biofísicas do neurônio e da sua habilidade para estabelecer conexões sinápticas trouxe à luz do conhecimento da neurociência modelos e teorias capazes de explicar uma série de fenômenos observados nas funções motoras, sensoriais e, especialmente, nas funções associativas do SNC. Pode-se dizer que a principal característica do cérebro é o seu *potencial associativo*, já que este é o responsável pela capacidade intelectual, de linguagem e comunicação do ser humano, além da sua personalidade individual e da habilidade para a razão, o planejamento e a tomada de decisões com base em experiências passadas. As áreas associativas integram as informações sensitivas externas e internas, e pelo confronto destas com dados armazenados na memória, avaliam os resultados de ações futuras e, subsequentemente, elaboram as ações do presente.

O entendimento dos mecanismos envolvidos não só nas funções associativas mais complexas, mas também nas funções motoras e sensoriais, depende basicamente da compreensão da biodinâmica dos circuitos corticais e subcortais. Um neurônio pode ser visto como um processador digital, já que ele modula as diversas informações sob a forma de potenciais de ação, antes de conduzir qualquer dado para outros neurônios, dentro ou fora do circuito onde ele se insere. As *características morfodinâmicas* dos neurônios permitem que eles se associem formando circuitos, e esses circuitos se associam formando *redes neuronais*, que são estruturas processadoras bastante complexas e de grande abrangência no processamento. Os circuitos neuronais são circuitos lógicos, de arquitetura extremamente variada e que processam sentenças lógicas para gerar padrões para o aprendizado, reconhecimento e comportamento, tão necessários para a adaptação a novas situações.

Neste capítulo alguns modelos de circuitos neuronais serão discutidos, começando pelo circuito reflexo simples, até modelos mais complexos, como os de descargas repetitivas, procurando oferecer uma base para a formação de modelos que permitam o entendimento das habilidades funcionais da complexa estrutura do sistema nervoso e, também, das suas disfunções.

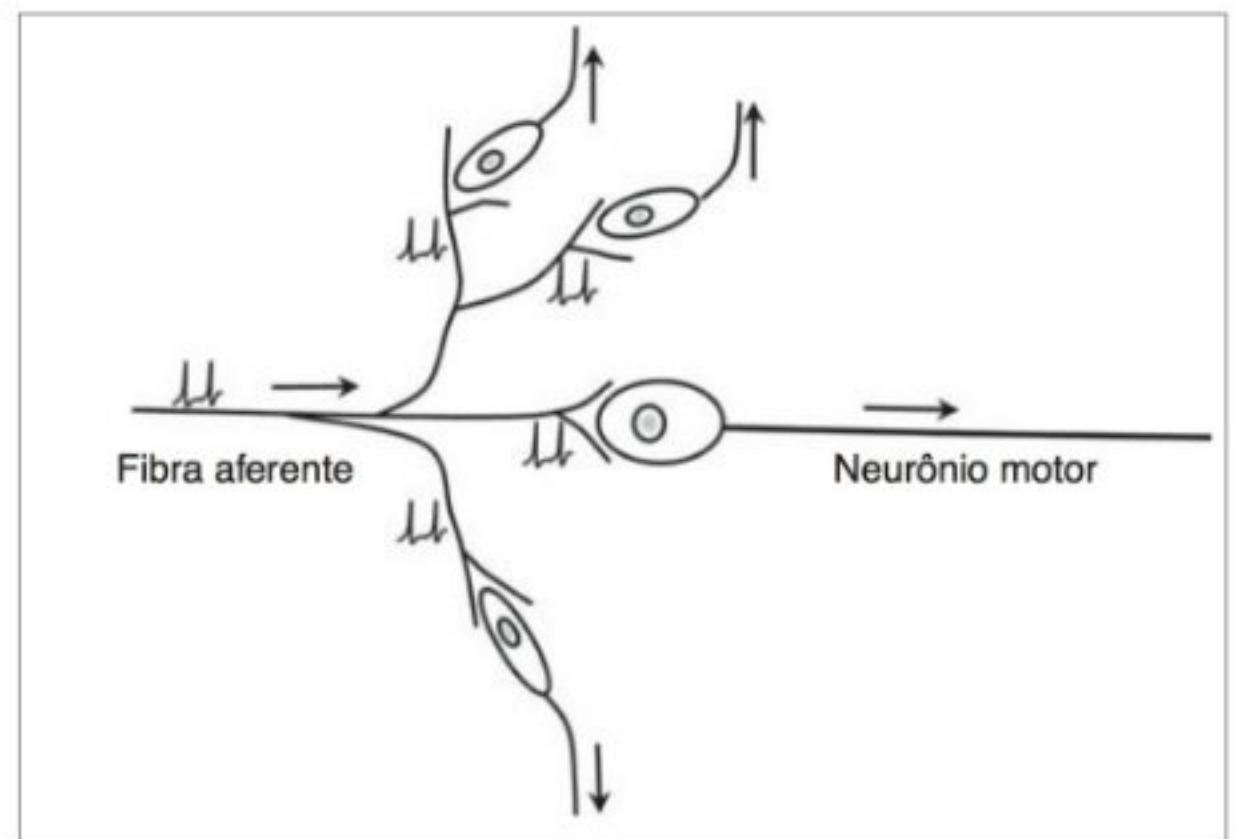


FIG. 4.1 Circuito reflexo simples e suas divergências.

CIRCUITOS NEURONAIS BÁSICOS

O circuito neuronal mais simples é aquele composto por uma fibra aferente estimulando um neurônio eferente. Este tipo de circuito é encontrado constituindo os circuitos reflexos simples. Entretanto, o neurônio aferente desses circuitos se ramifica, para distribuir sua informação para vários outros neurônios, fazendo parte do que é denominado circuito divergente (Fig. 4.1). É importante mencionar que a informação transmitida pela fibra aferente se conserva nessa distribuição, pois a frequência e o ritmo do sinal que se propaga por cada ramo da fibra têm o mesmo valor do sinal que chega ao ponto em que a fibra se ramifica.

Circuitos Divergentes

A Fig. 4.2 mostra dois tipos de circuitos divergentes que são comuns em todo o sistema nervoso. O primeiro (Fig. 4.2a) é um **circuito divergente amplificador**, onde uma fibra aferente se conecta com um número crescente de neurônios. Tal tipo de circuito é encontrado em todo SNC. Na medula, uma fibra nervosa oriunda do córtex cerebral estimula cerca

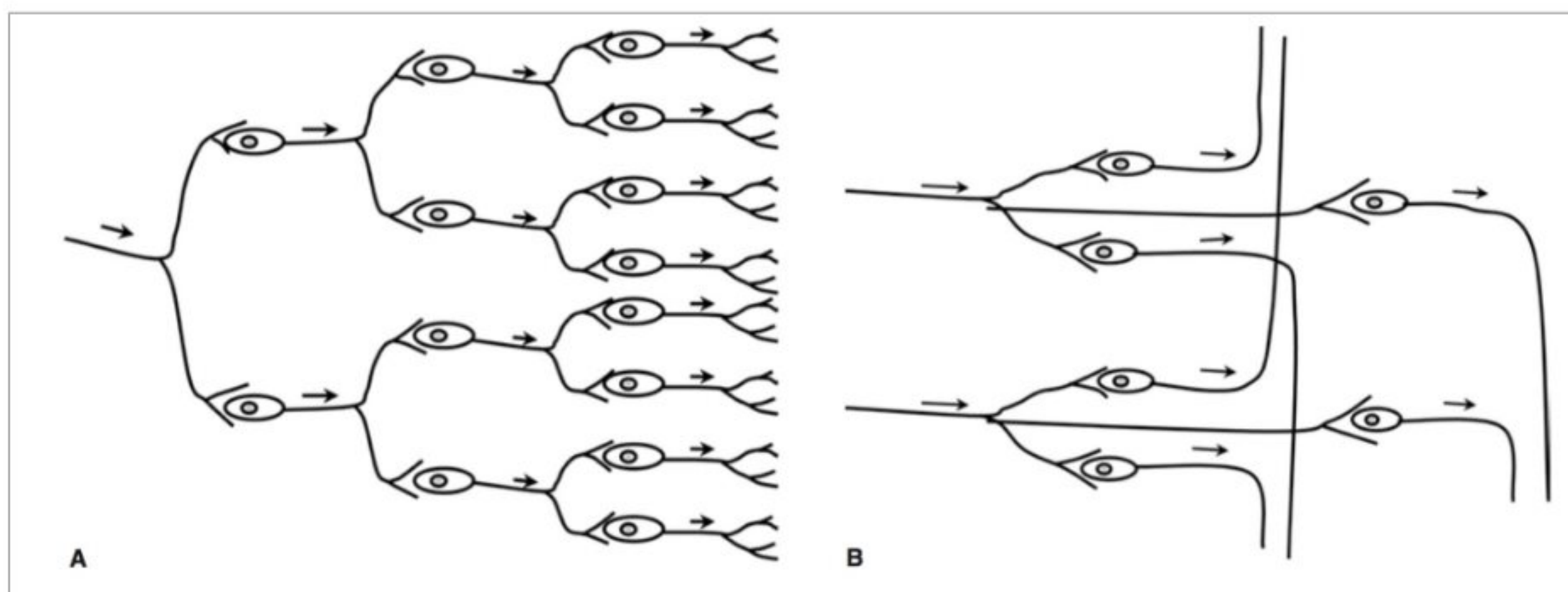


FIG. 4.2 Circuitos divergentes. (a) Circuito divergente amplificador; (b) circuito redistribuidor.

de 100 neurônios motores, cujos axônios estimulam, cada um deles, cerca de 150 fibras musculares esqueléticas. No segundo circuito divergente, mostrado na Fig. 4.2b, que pode ser denominado **circuito redistribuidor**, os sinais que se propagam em vias paralelas são distribuídos para outros neurônios, para que sejam transmitidos em direções distintas. Um exemplo de circuito redistribuidor é encontrado no sistema sensorial, cujas vias se ramificam em seu trajeto, criando vias colaterais de informação sensitiva. Assim, esta informação é distribuída para vários níveis da medula, do tronco encefálico e para o tálamo, antes de alcançar o córtex cerebral.

Circuitos Convergentes

Nos circuitos convergentes (Fig. 4.3), o fenômeno é o oposto do observado nos circuitos divergentes, já que os sinais conduzidos por diversas fibras convergem para um único neurônio,

sendo então processados por este. São circuitos que tornam possíveis vários tipos de fenômenos, tais como a somação espacial, a somação temporoespacial, a facilitação e a retroalimentação, como será visto adiante. Existe a **convergência de fonte única** (Fig. 4.3a), onde uma fibra nervosa se ramifica, fazendo várias sinapses com um mesmo neurônio, e a **convergência de fontes múltiplas** (Fig. 4.3b), na qual fibras nervosas de diferentes neurônios fazem sinapses com o mesmo neurônio.

A convergência forma a base para o processamento de informações em um neurônio. As sinapses feitas pelas fibras convergentes podem ser inibitórias e excitatórias, como visto no Cap. 3. Dessa forma, os sinais podem se somar espacialmente e temporalmente, saindo do circuito a soma algébrica de todos os sinais de entrada. Além disso, o fenômeno da **facilitação** permite que uma informação, que normalmente não seria transmitida por estar associada a uma baixa frequência, seja “facilitada” por sinais vindos de outras vias,

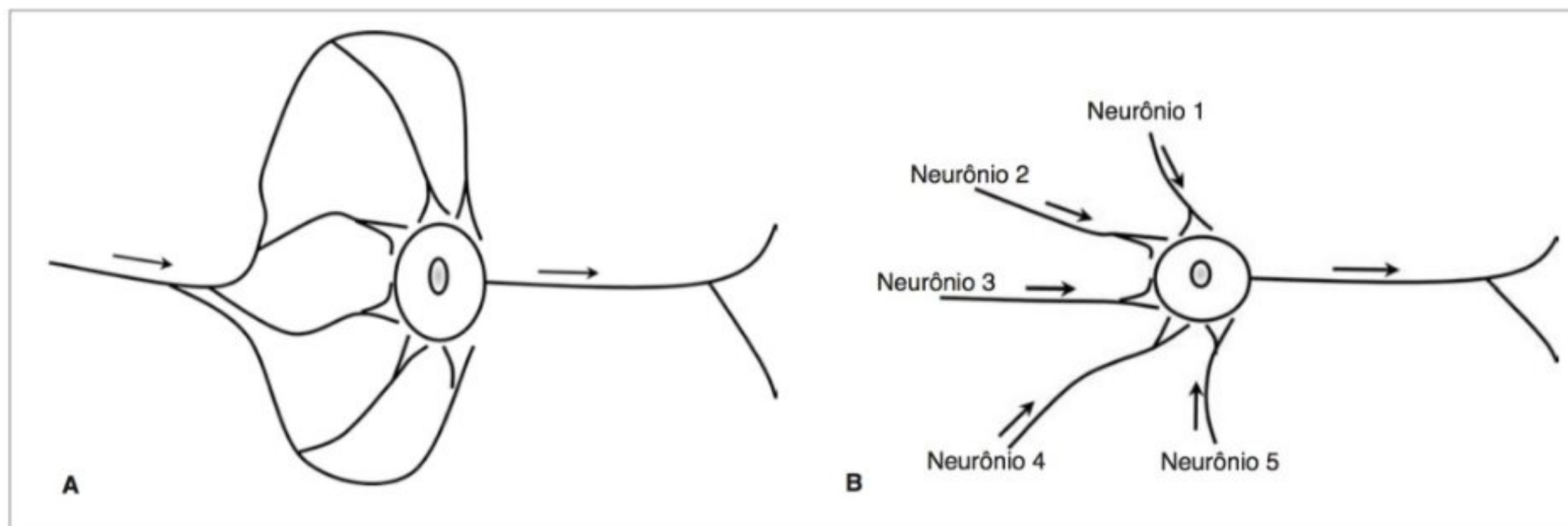


FIG. 4.3 Circuitos convergentes. (a) Convergência de fonte única; (b) convergência de fontes múltiplas.

alcançando o limiar da transmissão. Na facilitação, quando a informação a ser facilitada chega por um terminal pré-sináptico, o neurônio pós-sináptico que recebe a convergência se encontra previamente despolarizado por efeitos pós-sinápticos produzidos por sinais oriundos de outros terminais que convergem sobre ele. Devido à facilitação causada por essa despolarização prévia, o neurônio pós-sináptico dispara e transmite aquela informação.

Circuitos de Descargas Repetitivas

Esses circuitos são montados de forma que o neurônio de saída dispare repetidamente para cada sinal de entrada. A Fig. 4.4 mostra dois tipos básicos de circuitos para descargas repetitivas: o circuito reverberante e o circuito em paralelo. O primeiro (Fig. 4.4a) é um **circuito reverberante**, cuja montagem permite que um sinal de entrada fique retroalimentando o próprio circuito durante certo tempo, gerando um **efeito de reverberação**. Quando um sinal entra no circuito, ele estimula o primeiro neurônio que, por sua vez, estimula o segundo, que estimula o terceiro. Mas os axônios dos dois últimos se ramificam, e tais ramos conduzem o sinal de volta para o neurônio antecessor, estabelecendo a retroalimentação. Assim, um único sinal de entrada gera uma seqüência de sinais, funcionando como se o primeiro sinal percorresse a cadeia neuronal várias vezes, tornando esse processo contínuo, até que os neurônios deixem de responder. A causa mais comum para a extinção do efeito reverberativo é a fadiga sináptica. Este tipo de circuito gera um sinal de saída contínuo, podendo aumentar a freqüência de saída do circuito.

O tempo de duração da reverberação de um sinal de entrada vai depender do número de neurônios que compõem o circuito, já que cada sinapse representa um tempo de retardo no caminho da informação, e dependendo das características dos componentes do circuito e das sinapses envolvidas, o circuito pode funcionar como amplificador ou amortecedor da informação. O limiar de disparo dos neurônios desse circuito e as características das diversas sinapses do circuito podem definir a freqüência e o ritmo do sinal de saída. O circuito pode funcionar aumentando ou diminuindo a freqüência, modificando a intensidade da informação, bem como pode alterar o ritmo do sinal, modificando, assim, a própria informação.

Esse tipo de circuito constitui a base de diversas atividades rítmicas do sistema nervoso central, já que é capaz de tornar um único sinal de entrada reverberante por segundos, minutos ou até horas. Atividades como o ritmo respiratório, que se mantém constante e é ajustado em função de mudanças circulatórias e metabólicas, parecem envolver um circuito reverberante. Outro exemplo de função que pode envolver circuitos de tal tipo é o ciclo de sono-vigília, estando o sono associado à suspensão do estado reverberante e a vigília a uma alimentação periódica da reverberação. Um outro exemplo ainda é a atividade muscular rítmica mantida, tal como a marcha, sendo tais circuitos responsáveis pela manutenção do ritmo do movimento.

Um segundo circuito de descarga repetitiva é apresentado na Fig. 4.4b, tratando-se do **circuito em paralelo**. Neste, o sinal de entrada estimula uma seqüência de neurônios que se conectam com uma única célula de saída. Observe que

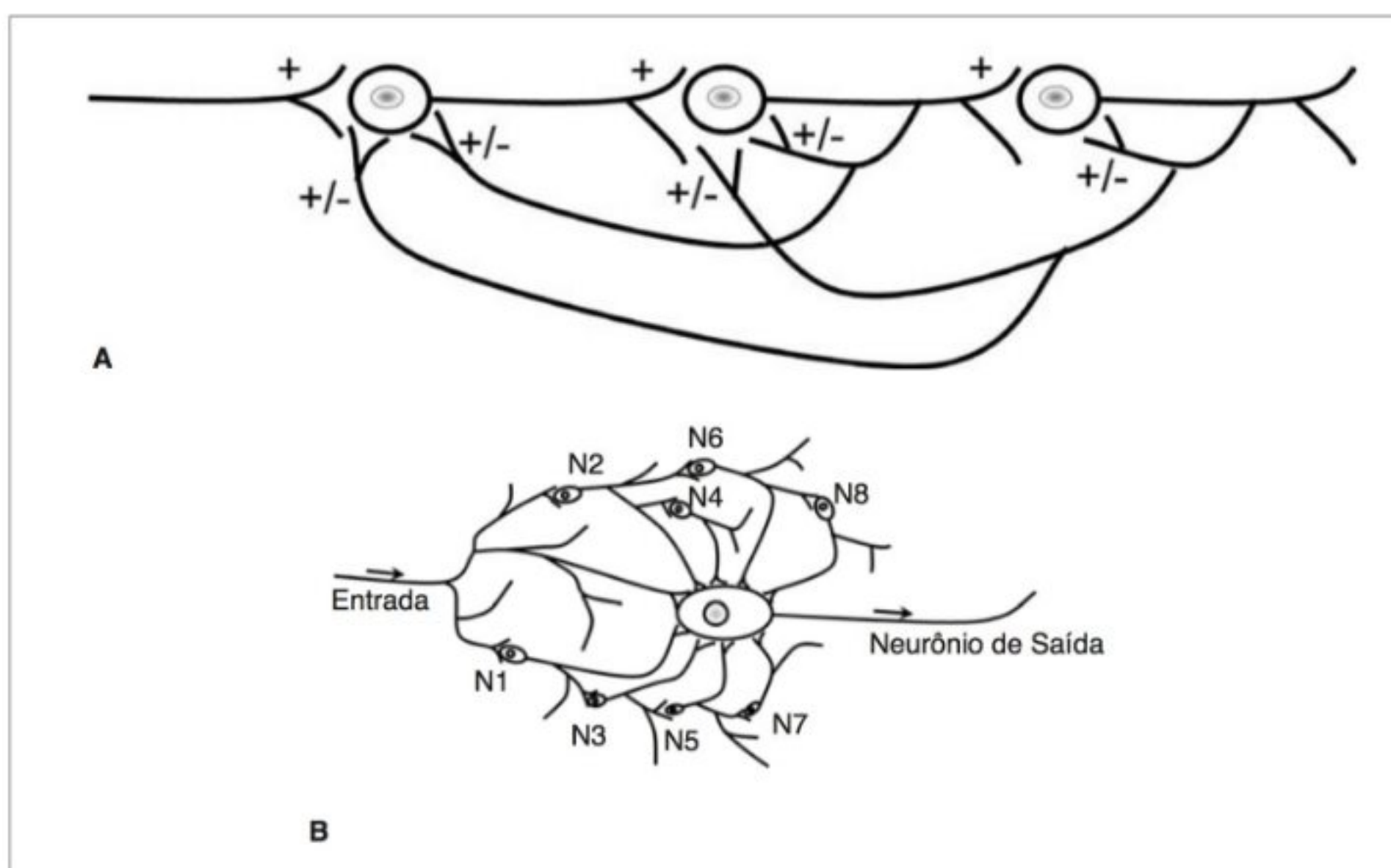


FIG. 4.4 Circuitos reverberantes. (a) Circuito que reverbera por retroalimentação; (b) circuito que reverbera por pré-alimentação.

um sinal de entrada atinge diretamente o neurônio de saída antes dos impulsos enviados pelos neurônios N1 e N2, que são também gerados pelo sinal de entrada. Assim, o neurônio de saída recebe vários impulsos, separados por um curto intervalo, que resultam de um único sinal de entrada. A descarga de saída do circuito cessa somente após a estimulação dos dois últimos neurônios (N7 e N8).

O circuito em paralelo apresenta algumas vantagens sobre o circuito reverberante. Uma delas é que o tempo de descarga repetitiva no circuito reverberante é limitado pela fadiga sináptica, enquanto o tempo de descarga do circuito paralelo não é influenciado pela fadiga, a não ser para frequências de entrada muito altas. Teoricamente, o circuito em paralelo seria adequado para o controle de atividade neural relacionada com tarefas de precisão, como cálculos matemáticos, enquanto o circuito reverberante seria próprio para a manutenção de atividades rítmicas.

Circuitos de Controle Pré-sináptico

Muitos terminais pré-sinápticos do SNC ligam-se nas extremidades de outros terminais pré-sinápticos, estabelecendo uma sinapse do tipo axo-axônica e configurando um circuito de controle pré-sináptico. Este tipo de circuito é encontrado em diversas áreas do SNC, sendo considerado responsável por vários mecanismos de controle central, como por exemplo, o mecanismo de controle do comportamento ansioso, que será estudado mais adiante, em outro capítulo. A Fig.

4.5 mostra um esquema de um circuito de controle pré-sináptico simples, formado por três elementos: dois terminais pré-sinápticos, T1 e T2, e um neurônio pós-sináptico N3. O terminal T1 libera o neurotransmissor Nt1 e faz uma sinapse com o neurônio N3, em um ponto do seu soma. O terminal T2, que libera o neurotransmissor Nt2, faz sinapse diretamente sobre o terminal T1. A sinapse entre os terminais T2 e T1 é representada por “sinapse T2-T1”, e aquela entre o terminal T1 e o neurônio N3 é representada por “sinapse T1-N3”.

Assumindo que a sinapse T1-N3 seja excitatória, dependendo do tipo da sinapse T2-T1, quando T2 libera Nt2 sobre T1, a descarga de Nt2 por T1 será inibida ou facilitada.

Se a sinapse T2-T1 for inibitória, o terminal T2 funcionará como controlador inibitório da descarga de T1, já que Nt2 irá hiperpolarizar a membrana deste terminal, dificultando a liberação do seu neurotransmissor. Por outro lado, se a sinapse T2-T1 for excitatória, o terminal T2 é facilitador da descarga de T1 e elevará a taxa de liberação de Nt1 por ampliar a despolarização em T1.

Considerando a sinapse T1-N3 inibitória, o efeito da descarga de T2 sobre T1 será o inverso do descrito acima. Quando a sinapse T2-T1 for inibitória, o terminal T2 funcionará como controlador da inibição produzida por T1 sobre N3, permitindo que a resposta de N3 às descargas vindas de outros terminais pré-sinápticos seja maior. Em oposição a este efeito, se a sinapse T2-T1 for excitatória, o terminal T2 ampliará o efeito inibitório de T1 sobre N3.

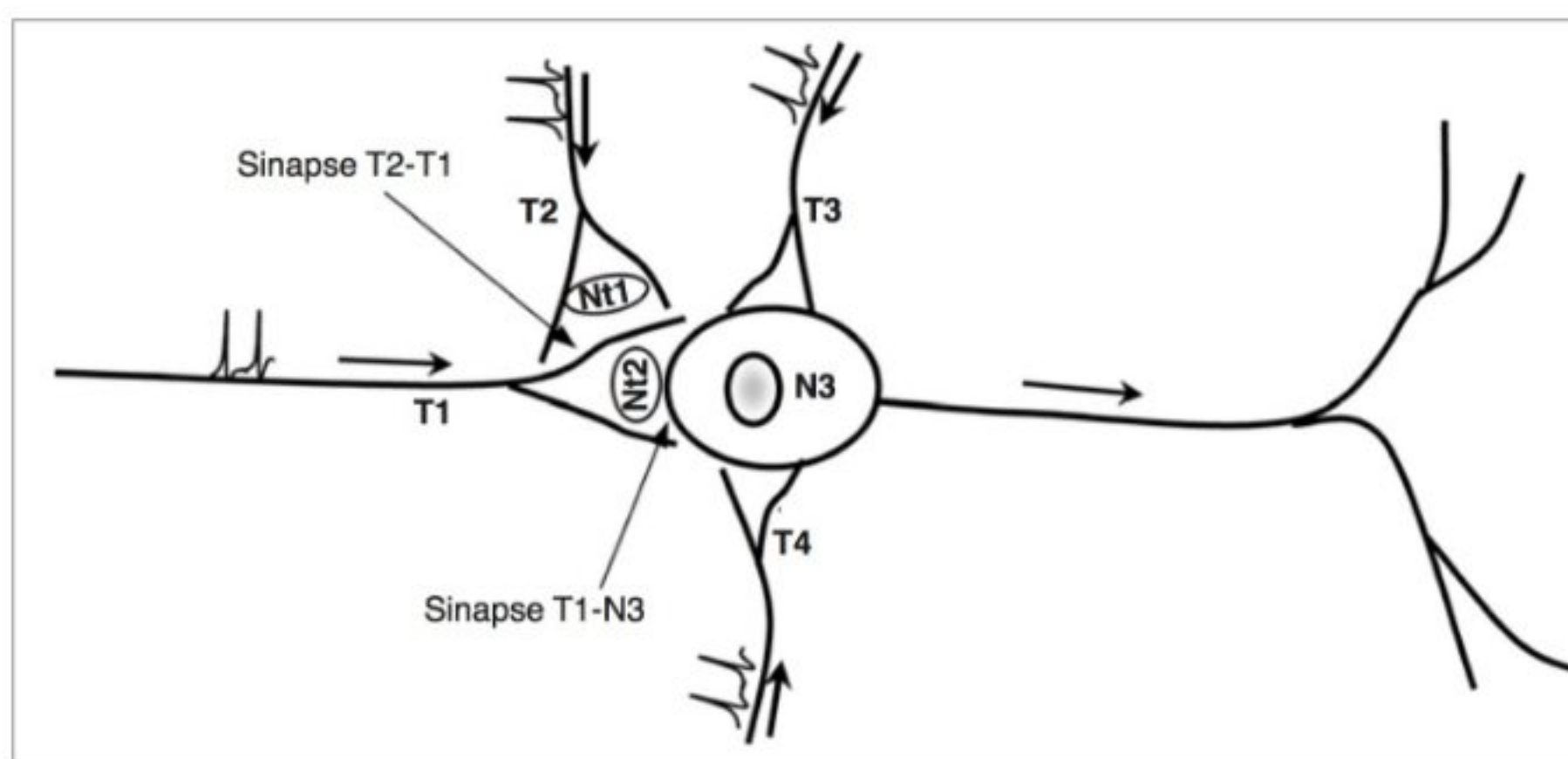


FIG. 4.5 Circuito simples de controle pré-sináptico. O terminal pré-sináptico T1 libera o neurotransmissor Nt1 e faz uma sinapse com o neurônio N3 (sinapse T1-N3). O terminal T2 libera o neurotransmissor Nt2 e faz sinapse diretamente sobre o terminal T1 (sinapse T2-T1).

Cérebro e Córtex Cerebral

Ao longo de sua evolução filogenética, desde o réptil até o ser humano, o cérebro foi respondendo aos desafios ambientais, aumentando em número de neurônios e se especializando funcionalmente. Hoje, essa história é contada durante o desenvolvimento embrionário humano (ontogenia), que reproduz as fases decorridas durante o processo evolutivo das espécies.

O cérebro, o cerebelo, o tronco encefálico e a medula espinhal constituem o sistema nervoso central (SNC), que é responsável pela integração das informações sensoriais para a geração de respostas apropriadas. O cérebro constitui o chamado **sistema nervoso supra-segmentar**, enquanto a medula espinhal e o tronco encefálico formam o **sistema nervoso segmentar**.

No SNC há dois tipos genéricos de tecido: a substância cinzenta e a substância branca. A substância cinzenta é basicamente formada de corpos de neurônios, dendritos (cada um deles coberto por milhares de sinapses) e axônios. Os neurônios na substância cinzenta se organizam em camadas: a camada superficial é chamada de **córtex**, e as camadas internas são chamadas de **núcleos**. A **substância branca** consiste em cordões formados pelos axônios, e a aparência branca dessa substância é devida à mielina que envolve os axônios.

Uma das funções do sistema nervoso segmentar é servir de caminho de condução para sinais entre o cérebro e o restante do corpo, havendo, em sua substância branca, vários tratos ascendentes e descendentes. A substância cinzenta do sistema segmentar é a área de processamento de informações para integração de diversos reflexos segmentares e outras funções motoras, sendo capaz de disparar reflexos musculares esqueléticos independentes de comandos vindos do cérebro.

A proposta deste capítulo é fazer uma revisão morfofuncional do cérebro e da estrutura do córtex cerebral, buscando construir uma base sólida que propicie o entendimento da Neurofisiologia.

TELENCÉFALO

Do ponto de vista anatômico, o cérebro pode ser dividido em telencéfalo e diencéfalo. O telencéfalo é a parte do cérebro que ocupa a maior área da cavidade craniana. Nele podemos distinguir dois hemisférios (o esquerdo e o direi-

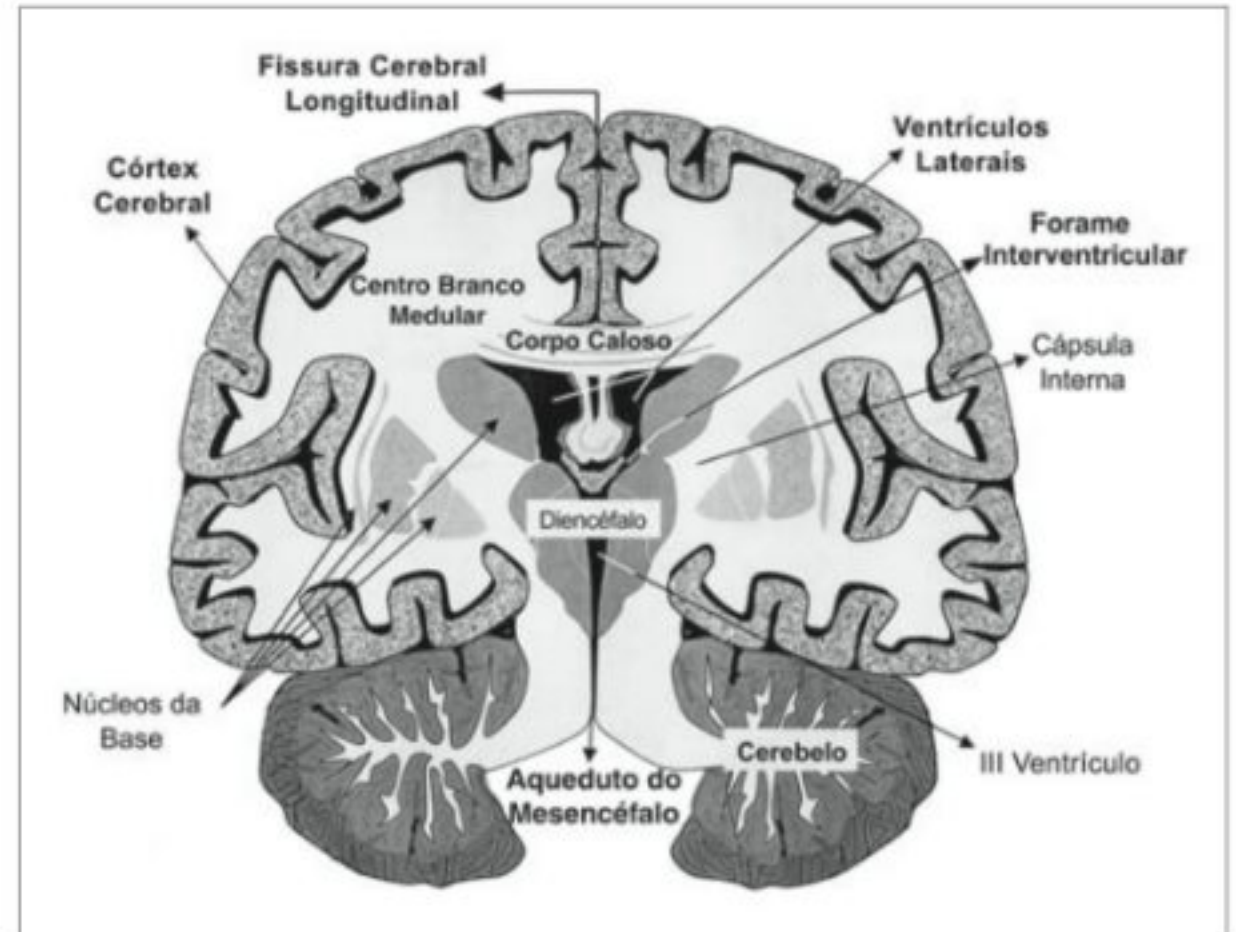


FIG. 5.1 Corte frontal do cérebro. Vista anterior mostrando: fissura cerebral longitudinal, corpo caloso, cápsula interna, núcleos da base.

to), que são separados pela **fissura cerebral longitudinal**, que é um sulco sagital profundo (Fig. 5.1). No fundo dessa fissura se encontra o **corpo caloso**, que é um feixe de fibras que atravessa de um hemisfério para outro, conectando estruturas similares.

Os hemisférios cerebrais apresentam duas cavidades que correspondem ao I e ao II ventrículos localizados, respectivamente, no hemisfério esquerdo e no hemisfério direito. Tais cavidades se comunicam com o III ventrículo através dos **forames interventriculares**. Como todo o SNC, o telencéfalo é constituído de substância branca e substância cinzenta (Fig. 5.1). A substância branca localiza-se internamente e é chamada de **centro branco medular** do telencéfalo. A substância cinzenta se apresenta de duas formas: na forma de córtex, camada fina superficial de células que reveste todo o centro branco medular; e sob a forma de núcleos (estruturas cinzentas internas), que são chamados de **núcleos da base do telencéfalo**. Cada hemisfério apresenta três pólos ou pontas: o pólo **frontal**, o **occipital** e o **temporal**; e três faces: a lateral, a medial e a inferior (Fig. 5.2).

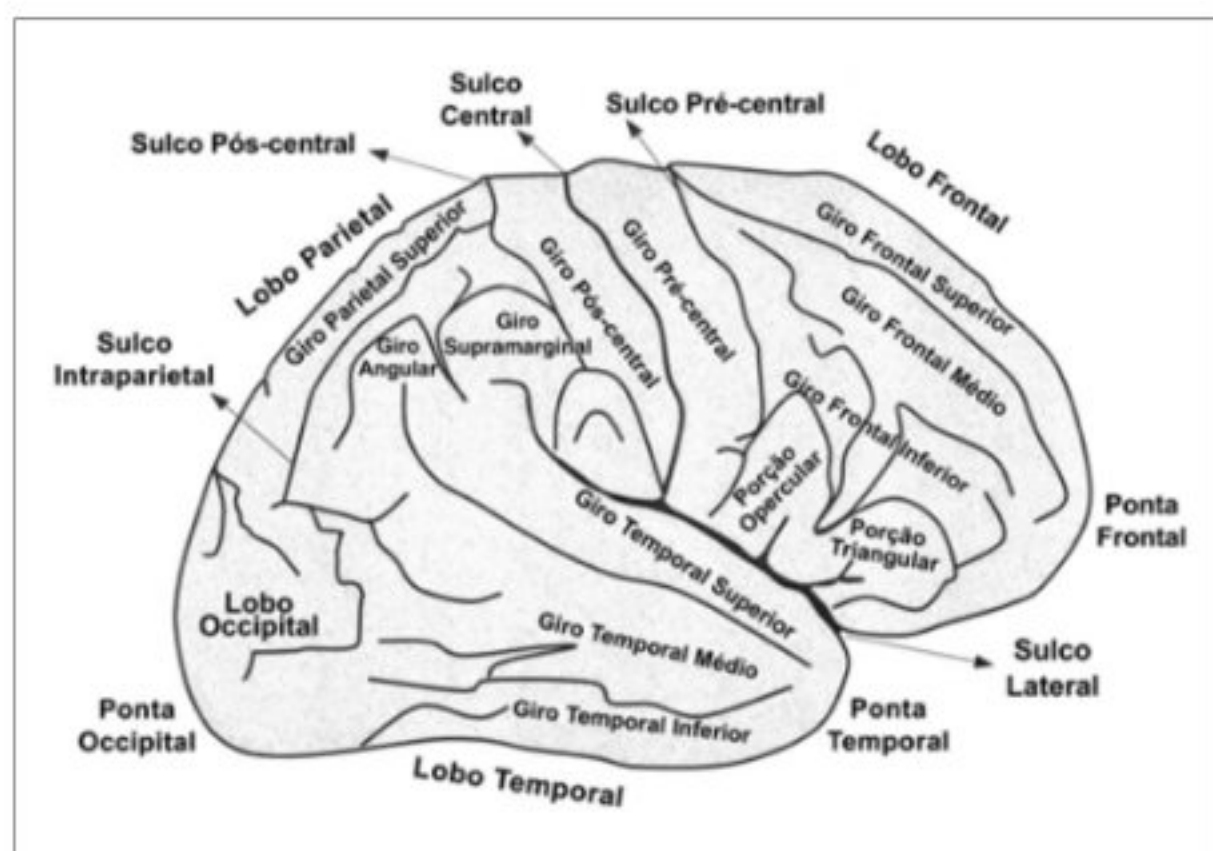


FIG. 5.2 Vista lateral do hemisfério cerebral direito, assinalando os três pólos ou pontas: frontal, occipital e temporal; e os giros e sulcos mais importantes dos lobos que podem ser visualizados diretamente nesta face: frontal, parietal, temporal e occipital.

O telencéfalo apresenta um córtex, que reveste toda a sua superfície, um centro branco medular e núcleos da base.

O telencéfalo pode ser dividido em **lobos**. Quatro desses lobos recebem os nomes de acordo com os ossos do crânio com os quais se relacionam; são eles: o **lobo frontal**, o **lobo occipital**, o **lobo parietal** e o **lobo temporal**. O quinto lobo não se relaciona com os ossos cranianos, pois se localiza internamente, sendo chamado de **lobo insular**.

A superfície do telencéfalo é marcada por inúmeras fendas irregulares – os **sulcos** ou **fissuras**. O espaço entre os sulcos é chamado de **giro** ou **circunvolução**. Os sulcos nem sempre são constantes, pois de um cérebro para outro eles variam

muito na forma, extensão e posição, sendo possível encontrar sulcos característicos de uma única peça anatômica. Porém, há determinados sulcos que são comuns a todos os cérebros, embora com alguma variação morfológica.

Os sulcos mais proeminentes, depois da fissura mediana longitudinal, são os sulcos lateral e central (Fig. 5.2). Estes sulcos aparecem cedo no desenvolvimento embrionário e constituem os limites de certos lobos. O **sulco central** é uma fenda que percorre transversalmente a face súpero-lateral, separando o lobo **frontal** do **parietal**. O **sulco lateral** é uma fenda bem pronunciada, também na face lateral do telencéfalo, que separa o lobo temporal dos lobos frontal e parietal. Situado profundamente no sulco lateral encontramos o lobo insular (Fig. 5.3).

Lobo Frontal

O frontal é o maior de todos os lobos e ocupa grande parte do telencéfalo. Na sua face lateral estão os giros pré-central, frontal superior, frontal médio e frontal inferior (Fig. 5.2); na face medial se encontra o giro do cíngulo (Fig. 5.4) e na face inferior, os giros retos e orbitais (Fig. 5.5).

O **giro pré-central** é uma faixa de córtex paralela entre os sulcos central e pré-central. O sulco frontal superior e o frontal inferior se dispõem perpendicularmente ao sulco pré-central e se estendem anteriormente a este, dividindo a parte anterior do lobo frontal em três circunvoluções: os giros frontais superior, médio e inferior. O **giro frontal superior** é separado do **giro frontal médio** pelo sulco frontal superior; e entre este último e o giro frontal inferior está o sulco frontal inferior. O **giro frontal inferior** apresenta três porções bem distintas: a porção **orbital**, a **triangular** e a **opercular** ou **basal**.

Na face lateral do lobo frontal estão os giros pré-central, frontal superior, frontal médio e frontal inferior; na face medial, o giro do cíngulo e na face inferior, os giros retos e orbitais.

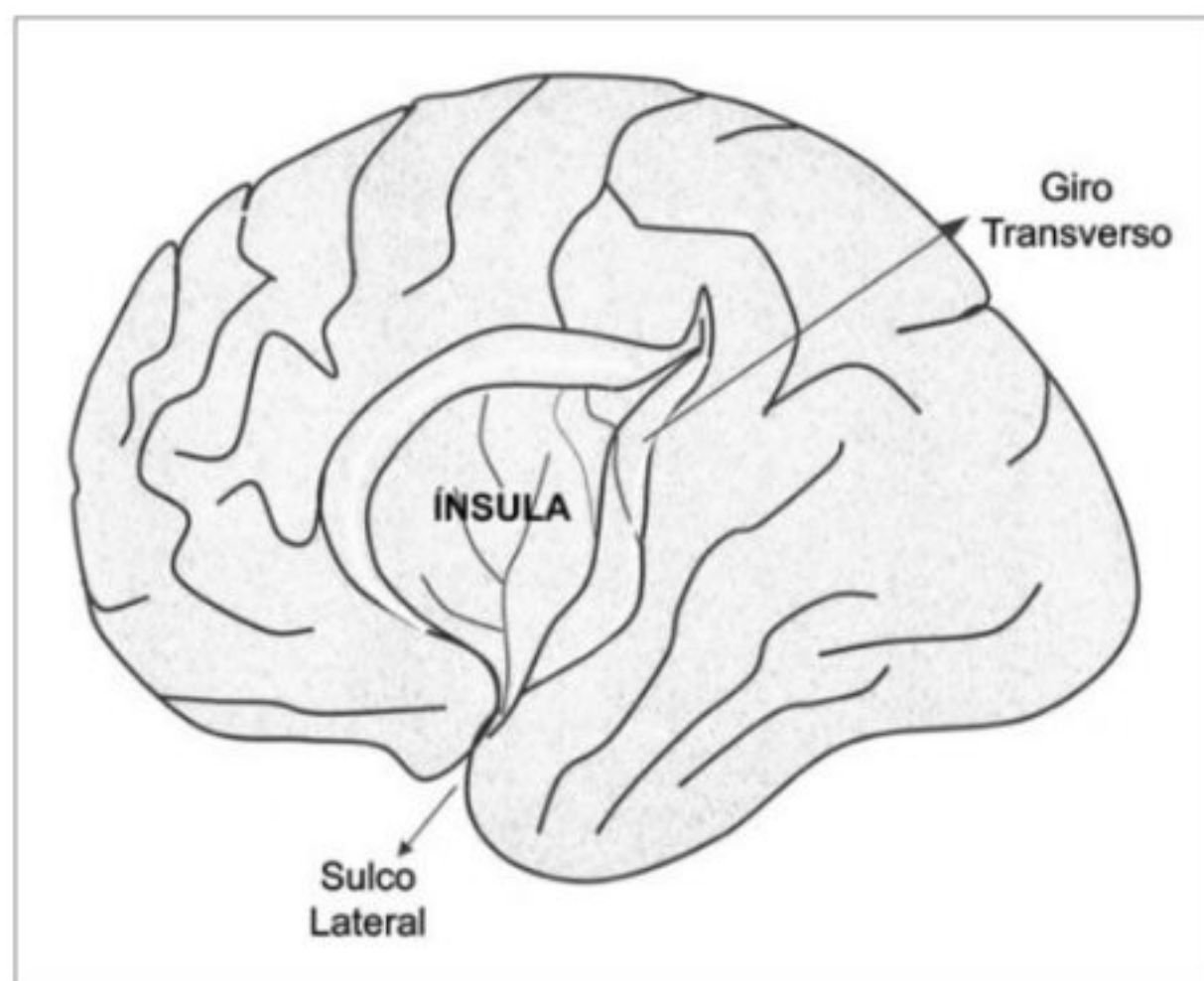


FIG. 5.3 A abertura do sulco lateral (de Sylvius) permite a visão do quinto lobo do cérebro: lobo insular.

A secção do cérebro em um plano sagital mediano permite a observação da face medial do lobo frontal (Fig. 5.4), que inclui partes dos giros frontal superior, giro do cíngulo, a área septal e a parte anterior do **lóbulo paracentral** (formada pela porção medial do giro pré-central). O **giro do cíngulo** é uma faixa de córtex arqueada que se estende desde o lobo frontal até o parietal, sendo limitado superiormente pelo sulco de mesmo nome, o sulco do cíngulo. Nesta face do lobo frontal, sob o joelho do corpo caloso, encontra-se o **septo** ou **septum**, que é constituído por dois componentes: o **septum pelúcido** e o **septum verum** (septo verdadeiro). Este último, o **septum verdadeiro** ou **complexo septal**, se estende ventralmente ao septo pelúcido até o giro subcaloso e contém a maioria dos núcleos septais. Os núcleos que formam o complexo septal são os núcleos septais dorsal, lateral e medial, os núcleos da banda diagonal de Broca, o núcleo da estria

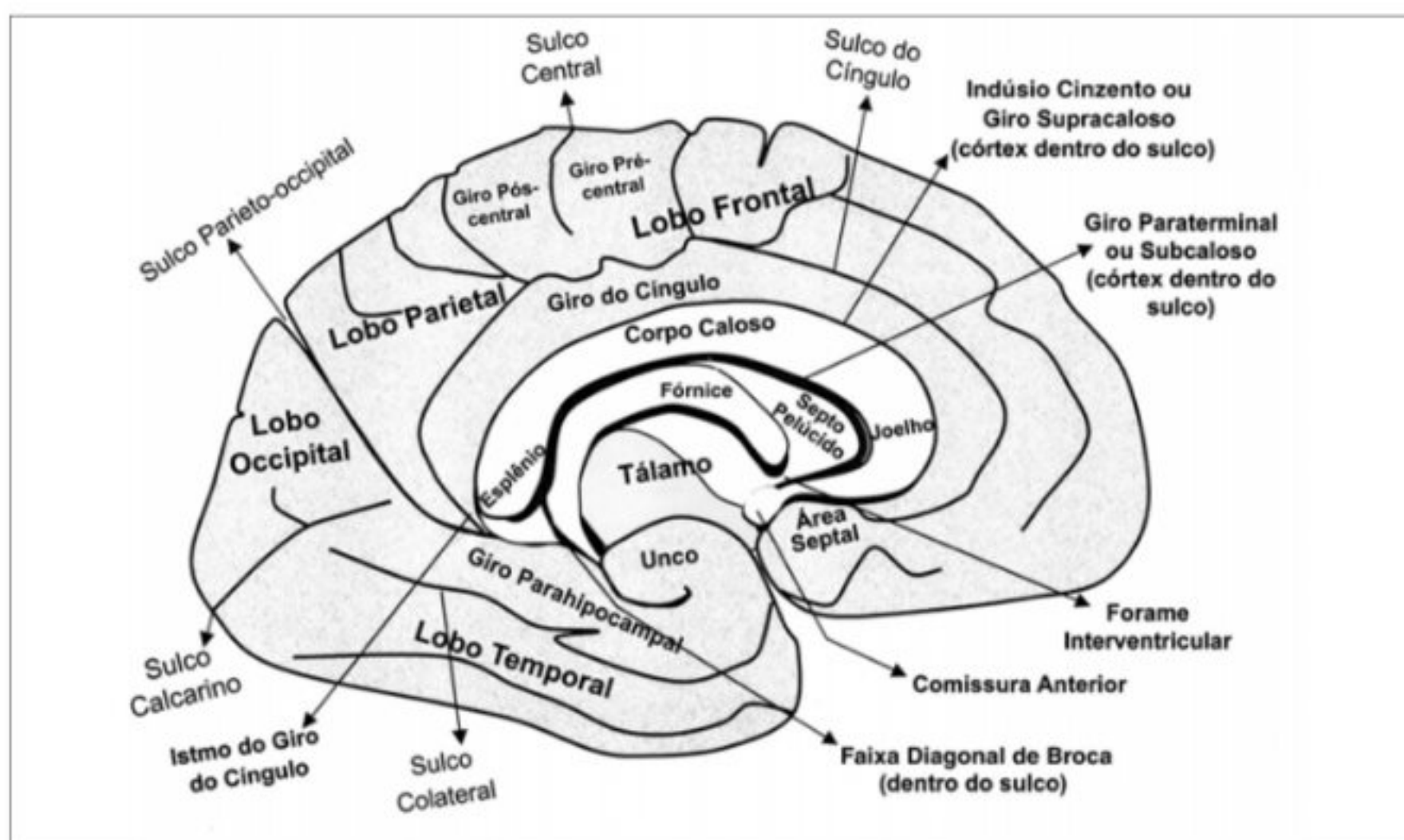


FIG. 5.4 Vista medial do hemisfério cerebral esquerdo, mostrando os giros dos lobos que podem ser visualizados diretamente nesta face: frontal, parietal, temporal e occipital. Nesta face encontra-se o lobo límbico, que é um lobo funcional, constituído por porções dos giros frontal, parietal e temporal.

terminal e o núcleo da comissura anterior. O *septo pelúcido* é constituído de duas lâminas de tecido nervoso que separam os ventrículos laterais, na região frontal. Entre as duas lâminas existe uma cavidade muito estreita, a *cavidade do septo pelúcido* (Fig. 5.4).

A face inferior do lobo frontal apresenta um sulco com forma aproximada de um H que separa quatro giros orbitais: anterior, medial, lateral e posterior. Estes giros formam a *área orbital*, córtex que repousa sobre as cavidades orbitais que alojam os globos oculares. Além desses giros, na face infe-

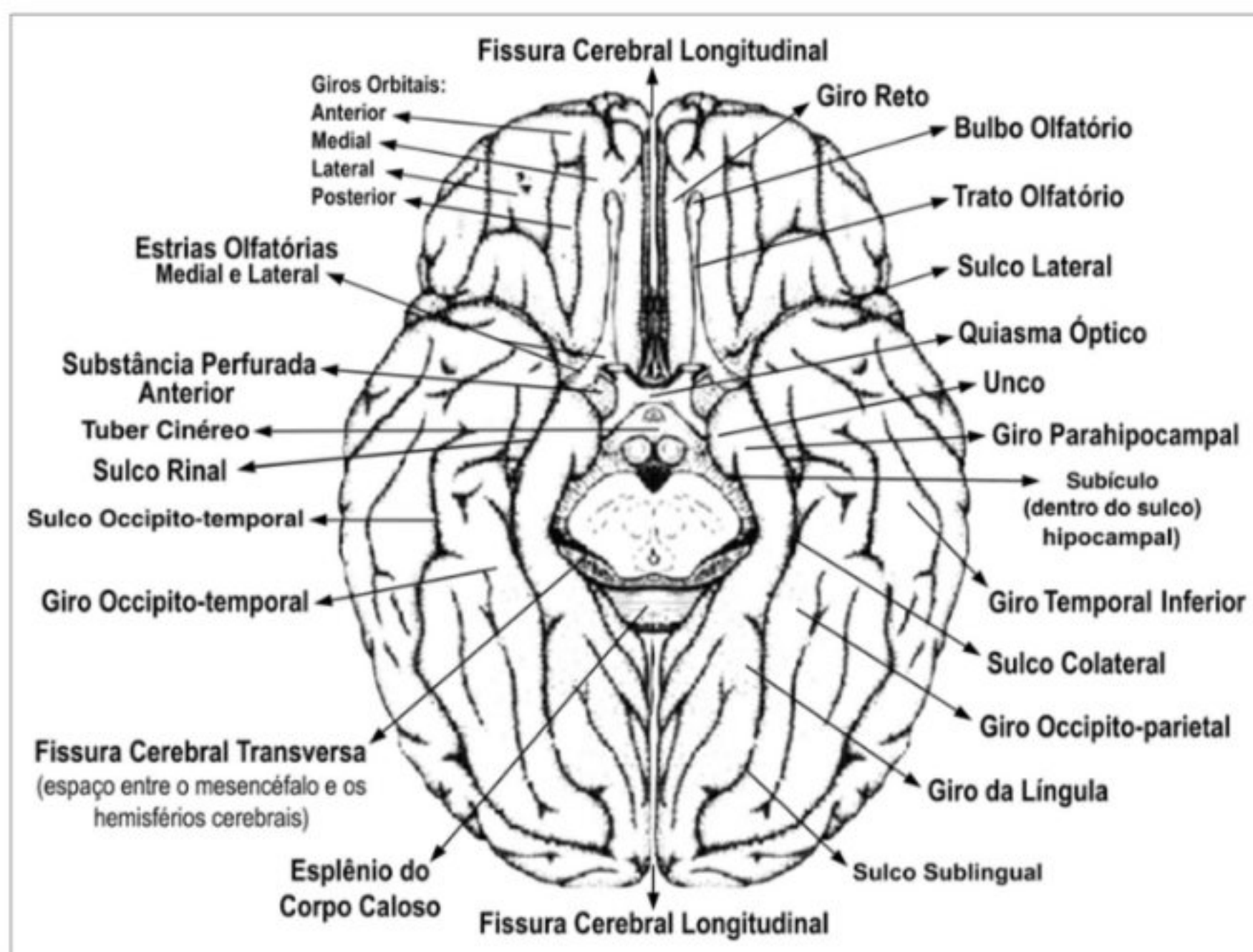


FIG. 5.5 Vista inferior do cérebro, mostrando os giros dos lobos que podem ser visualizados diretamente nesta face: frontal, temporal, occipital e lobo límbico.

rior também se encontra o **giro reto**, que é separado do giro orbital médio pelo sulco olfatório (Fig. 5.5). Neste sulco fica alojado o **trato olfatório**, que é responsável pela transmissão dos impulsos olfatórios até o rinencéfalo. Posteriormente, o trato olfatório se divide em **estrias olfatórias medial e lateral**. Inferiormente a estas estão o **trígono olfatório** e a **substância perfurada anterior**. Este nome se deve ao aspecto característico dessa região, que apresenta um grande número de orifícios, por onde passam pequenos vasos sanguíneos, que se destinam às regiões profundas do cérebro.

Lobo Parietal

O lobo parietal apresenta três sulcos proeminentes: o pós-central, o intraparietal (ambos na face lateral do telencéfalo) e a parte posterior do sulco do cíngulo (na face medial). Este lobo não pode ser visualizado numa vista inferior do cérebro, ou seja, não compõe a face inferior.

Na face lateral do lobo parietal está o **giro pós-central**, que é a área cortical paralela e posterior ao sulco central, e se estende até o sulco pós-central. A parte posterior do lobo parietal é dividida em dois lóbulos, o **parietal superior** e o **inferior**, pelo **sulco intraparietal**, que é perpendicular ao sulco pós-central. No lóbulo parietal inferior há dois giros importantes: o supramarginal e o angular. O **giro supramarginal** curva-se sobre a extremidade superior do sulco lateral (Fig. 5.2), e o **giro angular** curva-se sobre a extremidade superior do sulco temporal superior (ver lobo temporal). Na face medial encontra-se a parte posterior do lóbulo **paracentral** (formada pela porção medial do giro pós-central), o **pré-cúneo** e as porções posteriores do giro do **cíngulo**, do giro supracaloso ou **indúsio cinzento** (faixa de substância cinzenta dentro do sulco supracaloso) e do giro subcaloso ou **paraterminal** (faixa de substância cinzenta dentro do sulco subcaloso) (Fig. 5.4).

Os giros mais importantes do lobo parietal são: o pós-central, o angular e o supramarginal (na face lateral) e as partes posteriores dos giros do cíngulo e supracaloso ou indúsio cinzento (na face medial).

Lobo Temporal

Na face lateral do lobo temporal (Fig. 5.2) se encontra o centro cortical auditivo. Nesta há dois grandes sulcos que separam três giros. O giro **temporal superior** e o **temporal médio** são separados pelo sulco temporal superior; e entre os giros temporal médio e **temporal inferior** se interpõe o sulco temporal inferior. Afastando-se os lábios do sulco lateral, expõe-se a exame a parte do lobo temporal que se projeta para dentro deste sulco. Aí são encontrados os giros transversais, que são perpendiculares ao sulco, sendo o **giro temporal transversal anterior** o mais evidente deles (Fig. 5.3).

Na face inferior deste lobo (Fig. 5.5) se encontram: o giro occipito-temporal ou fusiforme, o giro parahipocampal, o giro lingual, além da formação do unco ou **uncus**. Parte do giro temporal inferior também pode ser vista nesta face. Os sulcos temporais mais importantes desta face são o occipito-temporal, o colateral, o rinal, o hipocampal e sublingual. O sulco occipito-temporal se interpõe entre o giro occipito-temporal e o giro temporal inferior.

Os principais giros do lobo temporal são o temporal transversal e os temporais superior, médio e inferior (na face lateral); o giro occipito-temporal, o parahipocampal, o lingual e o unco (face inferior).

O giro **parahipocampal** é contínuo com o giro do cíngulo através de uma estreita faixa de córtex, o istmo do giro do cíngulo. É limitado lateralmente pelos sulcos rinal e colateral, e superiormente pelo sulco hipocampal (Fig. 5.5). O **unco** (ou **córtex pré-piriforme**, em animais inferiores) é uma circunvolução protrusa, formada pela curvatura do giro **parahipocampal** sobre si mesmo, em volta do sulco hipocampal.

Lobo Occipital

A face lateral do telencéfalo (Fig. 5.2) não apresenta nenhum sulco que defina o limite entre os lobos parietal e o occipital. Mas, se uma linha imaginária for traçada na face lateral acompanhando o **sulco parieto-occipital** da face medial (Fig. 5.4), é possível delimitar esses lobos. Os giros existentes nesta face do lobo occipital são inconstantes e irregulares. Porém, nas faces medial e inferior há regiões bem delimitadas e que aparecem em todas as peças. Na primeira há dois sulcos bem marcados: o sulco parieto-occipital (já citado) e o sulco **calcarino**. Entre estes dois sulcos se forma um delta, na porção posterior da face medial do córtex cerebral, é o lóbulo do **cúneo**. Abaixo do sulco calcarino se encontra o **giro lingual**, o qual se estende até o sulco sublingual.

Lobo Insular

Este lobo fica “escondido” na profundidade do sulco lateral. Afastando-se os lábios deste sulco aparece, ao fundo, uma formação cortical cônica, é o lobo insular (Fig. 5.3). Embora apresente alguns giros e sulcos, não é de costume estudar este lobo em partes e sim, como um todo.

Lobo Límbico

É um lobo funcional e a maioria das suas estruturas é formada de partes de outros lobos. O lobo límbico (Fig. 5.4) forma um anel de tecido cortical sobre a superfície medial de cada hemisfério com componentes topograficamente localizados ao longo dos lobos frontal, parietal e temporal. É formado pelo giro do cíngulo, giro parahipocampal e giro subcaloso, assim como pelos derivados corticais primitivos, a formação hipocampal, a área

septal e o giro denteado (que durante o desenvolvimento filogenético invaginou-se para o interior do lobo temporal).

A **formação hipocampal** é a região localizada internamente no giro parahipocampal, correspondendo à parte filogeneticamente mais primitiva do telencéfalo, e inclui o hipocampo (ou corno de Amon), o giro denteado, o subículo (ou *subiculum*) e os rudimentos hipocampais.

Os rudimentos hipocampais são dorsais ao corpo caloso e incluem o indúcio cinzento, a estria longitudinal medial e a lateral.

A formação hipocampal inclui o hipocampo (ou corno de Amon), o giro denteado, o subículo e os rudimentos hipocampais.

No cérebro humano, o hipocampo e o giro denteado se localizam no interior do lobo temporal, seguindo paralelamente e imediatamente abaixo do córtex parahipocampal. O **hipocampo** é uma estrutura cinzenta contorcida localizada no interior do giro parahipocampal, sendo proeminente no assoalho de cada um dos ventrículos laterais, onde assume o aspecto que inspirou o seu nome, que vem do grego *hippocampus* e significa “cavalo marinho”. O **giro denteado** ou *fáscia denteada* é uma circunvolução em forma semilunar, com aspecto denteado, que surge anatomicamente de uma contorção do hipocampo na superfície medial do assoalho de cada ventrículo lateral. O **subículo** (Fig. 5.5) é uma banda de paleocórtex entre o hipocampo e a área entorrinal do giro parahipocampal, sendo parte deste giro. O seu surgimento provocou o deslocamento látero-inferior do hipocampo, dando origem ao sulco hipocampal, que o separa do hipocampo (do arquicórtex). Os **rudimentos hipocampais** são freqüentemente omitidos nas descrições da formação hipocampal. Nos cérebros humanos, estes rudimen-

tos são dorsais ao corpo caloso e incluem o indúcio cinzento, a estria longitudinal medial e a lateral.

O indúcio cinzento ou **indusium griseum** ou ainda giro **supracaloso** (Fig. 5.4) é uma faixa de substância cinzenta que representa uma circunvolução vestigial. Neste giro mergulham as estrias longitudinais, medial e lateral, que são duas faixas de substância branca compostas por fibras mielinizadas, e que constituem a substância branca dessa circunvolução vestigial. O indúcio cinzento e as estrias longitudinais recobrem todo corpo caloso, passam sobre seu joelho e tornam-se contínuos com o **giro paraterminal**, que por sua vez prolonga-se pela **faixa diagonal de Broca**, que é uma extensão do hipocampo disposta sobre o corpo caloso e que termina na área septal.

Centro Branco Medular do Telencéfalo

O centro branco medular contém, basicamente, três tipos de fibras nervosas: fibras de **projeção**, fibras de **associação intra-hemisféricas** (Fig. 5.6) e fibras de **associação inter-hemisféricas** (ou comissurais).

Fibras de Projeção. Conectam o córtex com centros sub-corticais, isto é, conduzem impulsos do córtex para estes centros, são as **fibras corticais eferentes**, e destes para o córtex, as **fibras corticais aferentes**. Essas fibras penetram na substância branca e estão dispostas como uma massa radiada que

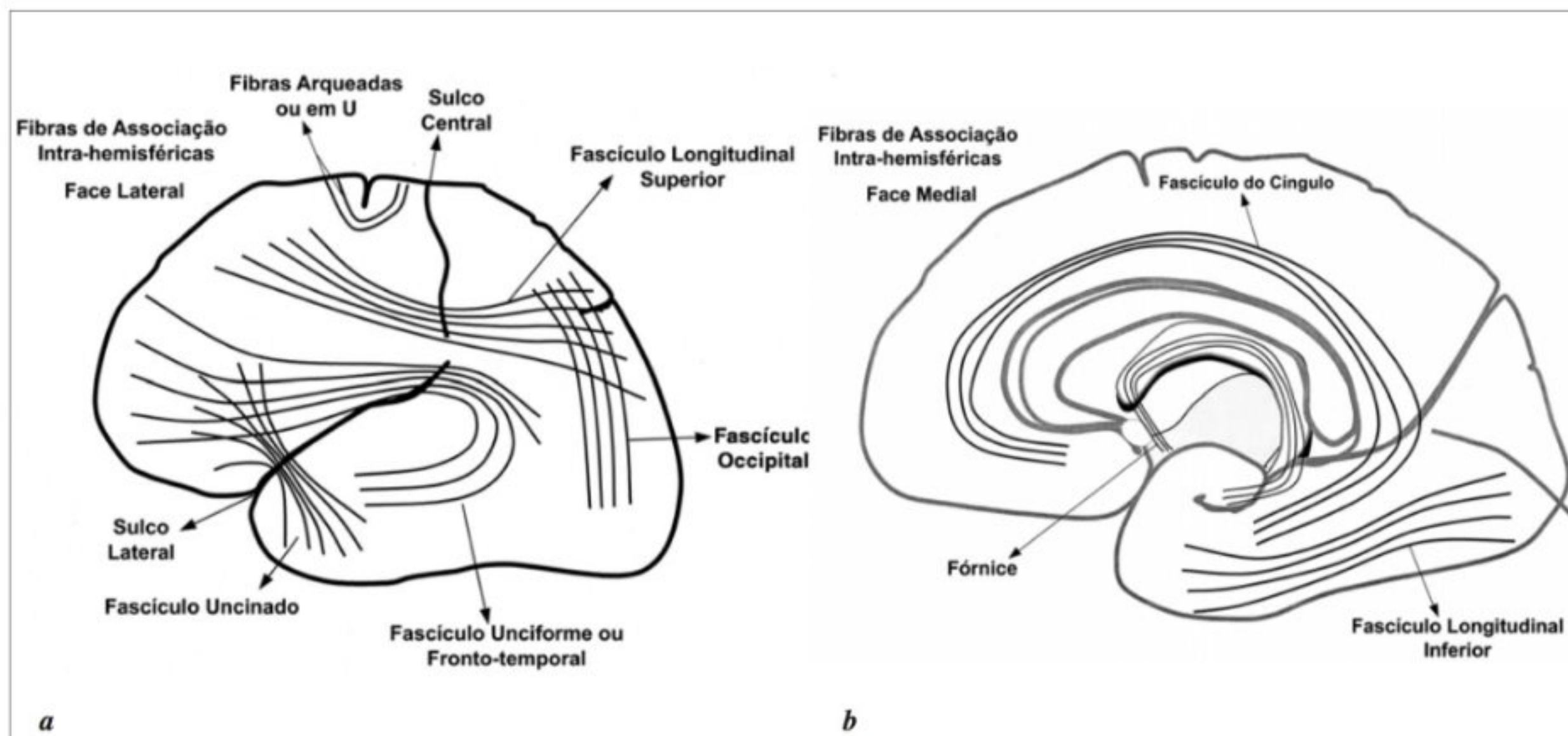


FIG. 5.6 Centro branco medular. Representação de algumas feixes de fibras de associação intra-hemisféricas nas faces (a) lateral e (b) medial.

converge na direção do tronco encefálico. Essa massa radiada é chamada de **coroa radiada**. Ao nível do diencéfalo, essas fibras formam um feixe compacto chamado de **cápsula interna** (Figs. 5.1 e 5.7a). Na altura do mesencéfalo, as fibras anteriores da cápsula interna se reúnem formando dois feixes compactos, os **pedúnculos cerebrais**, que dão origem a três importantes tratos motores: o **córtico-pontino**, **córtico-nuclear** e **córtico-espinhal**, que descem do córtex para áreas segmentares e são envolvidos com a **motricidade voluntária**.

Outro feixe de projeção importante é o fórnice ou **fórnix**, que é um conjunto de fibras que surgem no subículo e seguem abaixo do corpo caloso até o diencéfalo. É uma via mielinizada que conecta a formação hipocampal com estruturas subcorticais, principalmente com a área septal e os núcleos mamilares do hipotálamo, integrando o circuito límbico. É um feixe que transmite sinais nos dois sentidos.

Fibras Intra-hemisféricas. São fibras que compõem longos feixes que interconectam regiões situadas nos diferentes lobos de um mesmo hemisfério, e feixes curtos, que conectam circunvoluções adjacentes. As fibras longas formam quatro feixes principais (Fig. 5.6): fascículo do cíngulo, fascículo unciforme, fascículo longitudinal superior, fascículo longitudinal inferior. As fibras curtas formam os feixes de fibras arqueadas ou feixes em U. O **fascículo do cíngulo** integra os lobos frontal, parietal e temporal e acompanha o giro do cíngulo; o **fascículo unciforme** associa regiões do lobo frontal a regiões do temporal; o **fascículo longitudinal superior** associa o lobo frontal a regiões do lobo occipital, pela face lateral; e o **fascículo longitudinal inferior** liga os lobos occipital e temporal.

Fibras Inter-hemisféricas ou Comissurais. São fibras que conectam áreas homólogas nos dois hemisférios. São exemplos de tratos comissurais: a comissura anterior, a comissura do fórnice e o corpo caloso (Fig. 5.4 e 5.7a).

O **corpo caloso** é a **grande comissura do cérebro**. Constitui um grande feixe de fibras mielínicas que cruza o plano sagital mediano, desde o lobo frontal até quase o limite posterior do parietal. Essas fibras penetram no centro branco medular de cada lado do cérebro, ligando várias regiões simétricas nos dois hemisférios. As diferentes partes do corpo caloso são denominadas **rosto**, **joelho**, **tronco** e **esplênio** do corpo caloso. Abaixo do corpo caloso existe um sulco chamado **sulco subcaloso**, que limita o tálamo superiormente. O corpo caloso desempenha uma função fundamental na transferência inter-hemisférica de informações sensitivas e motoras, para a integração funcional dos dois hemisférios.

A **comissura do fórnice** é formada por fibras do fórnice que cruzam o plano mediano do cérebro, na região chamada corpo do fórnice, conectando áreas homólogas do sistema límbico dos dois hemisférios. A **comissura anterior** (Fig. 5.4) é um feixe relativamente pequeno, que apresenta secção transversal aproximadamente circular. Parte dessas fibras integra as vias olfatórias.

Núcleos da Base do Telencéfalo

São cinco os núcleos encontrados na base do telencéfalo (Figs. 5.1 e 5.7): o caudado, o putame, o globo pálido, o claustró e o amígdaloide (ou amígdala). O caudado, o putame e o globo pálido constituem o **corpo estriado**. O conjunto

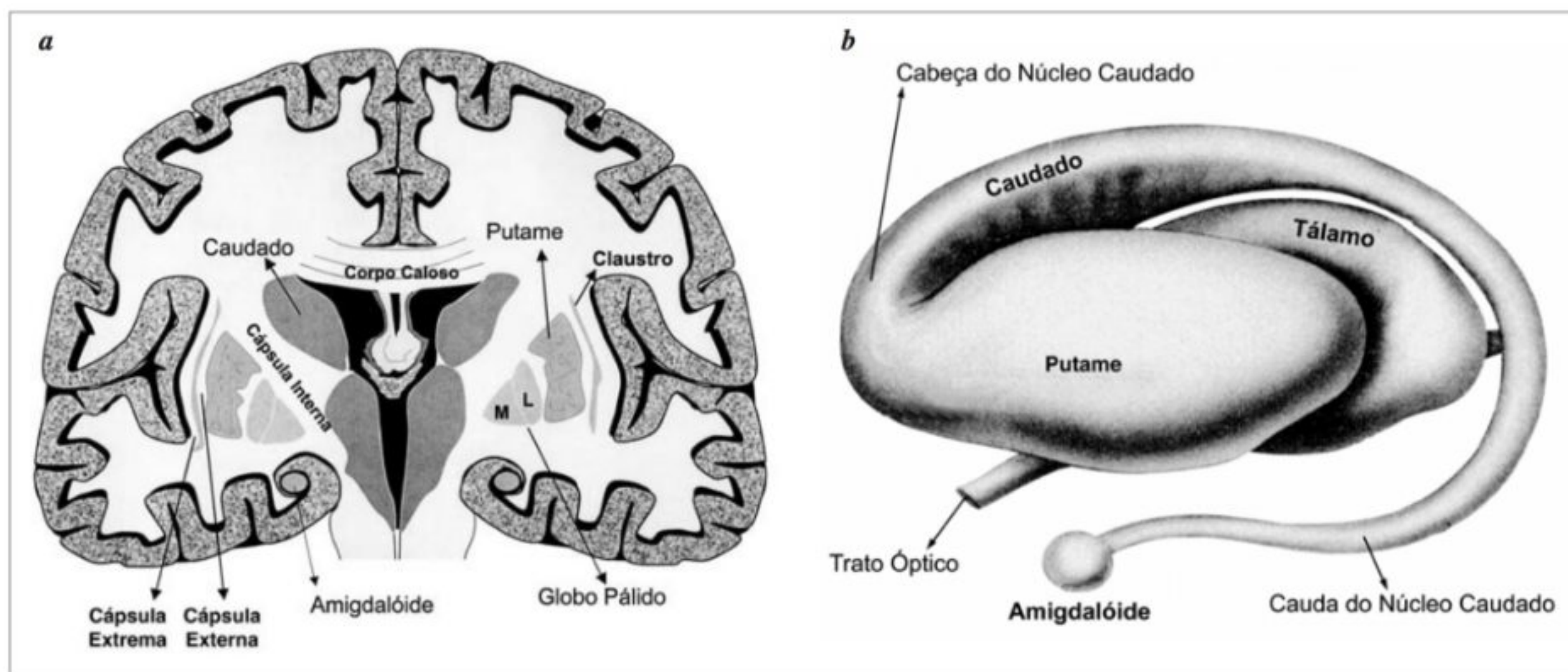


FIG. 5.7 (a) Corte frontal do cérebro mostrando os núcleos da base do telencéfalo: caudado, putame, globo pálido, claustró e amígdaloide; (b) representação esquemática dos núcleos da base do telencéfalo isolados, mostrando as inter-relações anatómicas dos núcleos e destes com o tálamo. Anteriormente, a cabeça do caudado se relaciona intimamente com o putame e, posteriormente, a cauda do núcleo caudado se estende até a amígdala. A fenda entre o caudado e o putame é ocupada pelo braço anterior da cápsula interna, enquanto seu braço posterior ocupa o espaço entre o lentiforme e o tálamo.

formado pelo putame e o globo pálido é conhecido como **corpo lentiforme**, devido a seu aspecto de lente. A Fig. 5.7a apresenta um corte frontal do cérebro, expondo os núcleos da base do cérebro, e a Fig. 5.7b mostra uma representação esquemática dos núcleos da base do telencéfalo isolados do restante do cérebro. Nesta, é possível observar as inter-relações anatômicas dos núcleos e destes com o tálamo. O caudado e o putame são contínuos na região anterior, a cabeça do caudado se relaciona intimamente com o putame, e a cauda do núcleo caudado afila enquanto ele se estende até a amígdala. A fenda entre o caudado e o putame é ocupada pelo braço anterior da cápsula interna, enquanto seu braço posterior ocupa o espaço entre o lentiforme e o tálamo.

Corpo Estriado. A parte anterior do **núcleo caudado** é dilatada, sendo denominada **cabeça do núcleo caudado**. Posteriormente, ele afila-se gradativamente, formando uma cauda que acompanha o ventrículo lateral até o lobo temporal. Na parede deste ventrículo, podemos distinguir nitidamente a proeminência formada por esse núcleo. O **putame** é a parte maior e mais lateral do corpo lentiforme. A sua parte anterior é contínua com a cabeça do núcleo caudado, que é separado do corpo lentiforme pela **cápsula interna**.

Separando o globo pálido do putame existe uma pequena lâmina de substância branca, a **lâmina medular lateral**. O **globo pálido** é dividido em duas porções: uma **medial** e a outra **lateral**, por uma outra lâmina de substância branca, a **lâmina medular medial**.

Existem muitas fibras ligando os núcleos caudado e putame ao globo pálido; essas fibras conferem a este núcleo o aspecto pálido que lhe deu o nome.

O corpo estriado é um importante **centro do sistema extrapiramidal**, relacionando-se com o controle dos movimen-

tos involuntários e automáticos, juntamente com o **cerebelo**. Lesões do corpo estriado, ou em estruturas relacionadas com este, levam ao aparecimento de alterações do tônus muscular, hipertônias, além de hiperquinasias. Resultam nas chamadas **síndromes extrapiramidais**, tais como: a doença de **Parkinson**, a **coréia**, a **atetose** e o **balismo**.

Claustro. É uma pequena calota de substância cinzenta situada entre o putame e o córtex da ínsula (Fig. 5.7a). Entre o claustro e o putame existe uma faixa de substância branca denominada **cápsula externa**, e interpondo-se entre o claustro e o córtex da ínsula temos a **cápsula extrema**. As funções do claustro ainda não são bem conhecidas.

Corpo Amigdalóide ou Amígdala. Do ponto de vista filogenético, a amígdala é o gânglio da base mais primitivo. É uma pequena estrutura, com forma aproximada de uma amêndoa, localizada na extremidade ântero-inferior do lobo temporal (Fig. 5.7a e b), no interior do unco, na extremidade da cauda do núcleo caudado. O corpo amigdalóide também é chamado de **complexo amigdalóide**, pois é um grande complexo nuclear, incluindo vários núcleos. Este complexo faz parte do sistema límbico e é um importante centro relacionado com o controle emocional e comportamento sexual. Mantém conexões com o hipocampo, os núcleos septais, a área pré-frontal, o núcleo dorso-medial do tálamo, hipotálamo e outros núcleos basais.

DIENCÉFALO

O diencéfalo é a região do SNC localizada entre o mesencéfalo e o telencéfalo e corresponde às estruturas localizadas nos limites do III ventrículo, que é uma cavidade ímpar existente na parte média do diencéfalo e que se comunica com os ventrículos telencefálicos (I e II ventrículos), através dos **forames interven-**

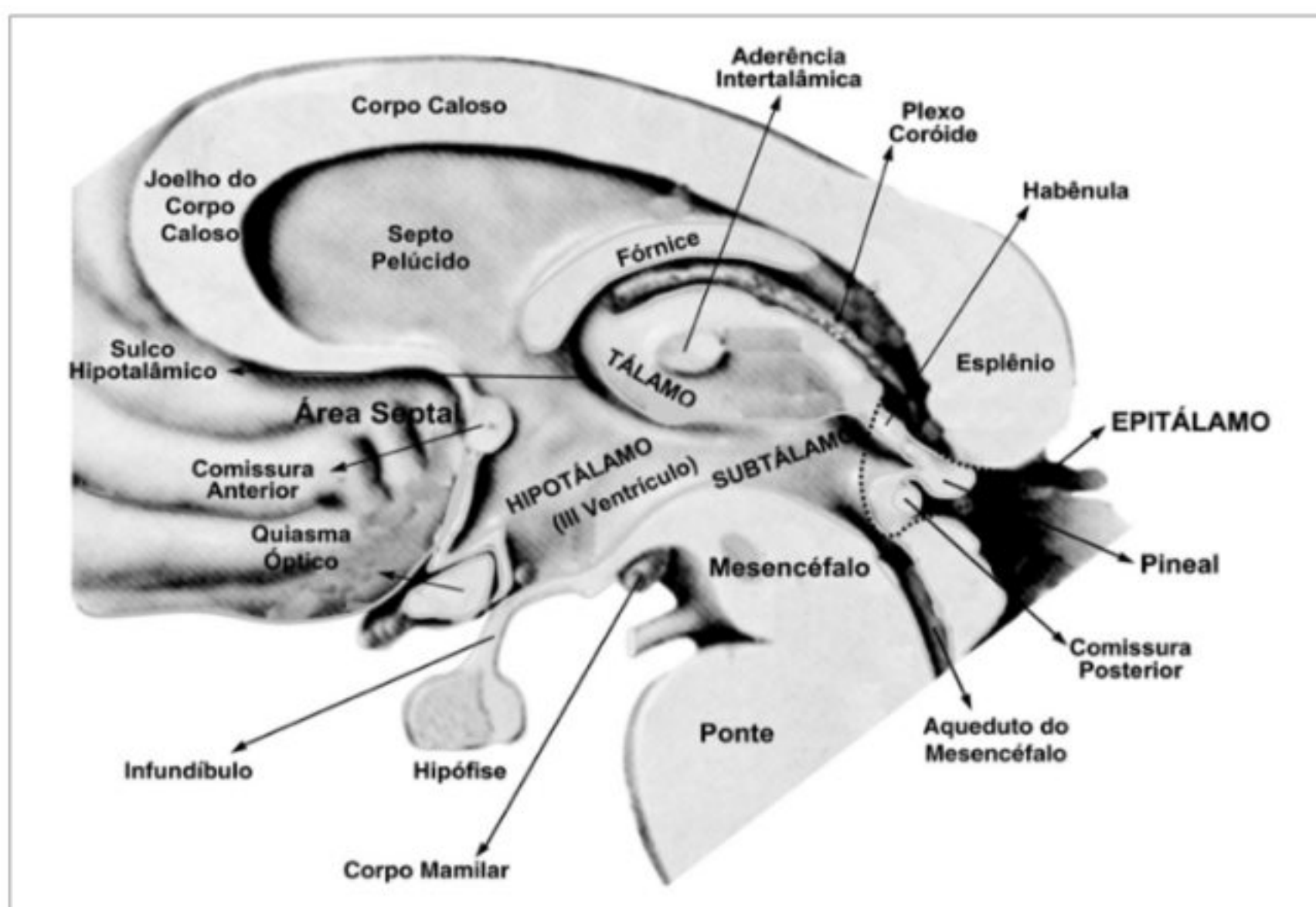


FIG. 5.8 Vista medial do diencéfalo, mostrando tálamo, subtálamo, hipotálamo e epitalamo.

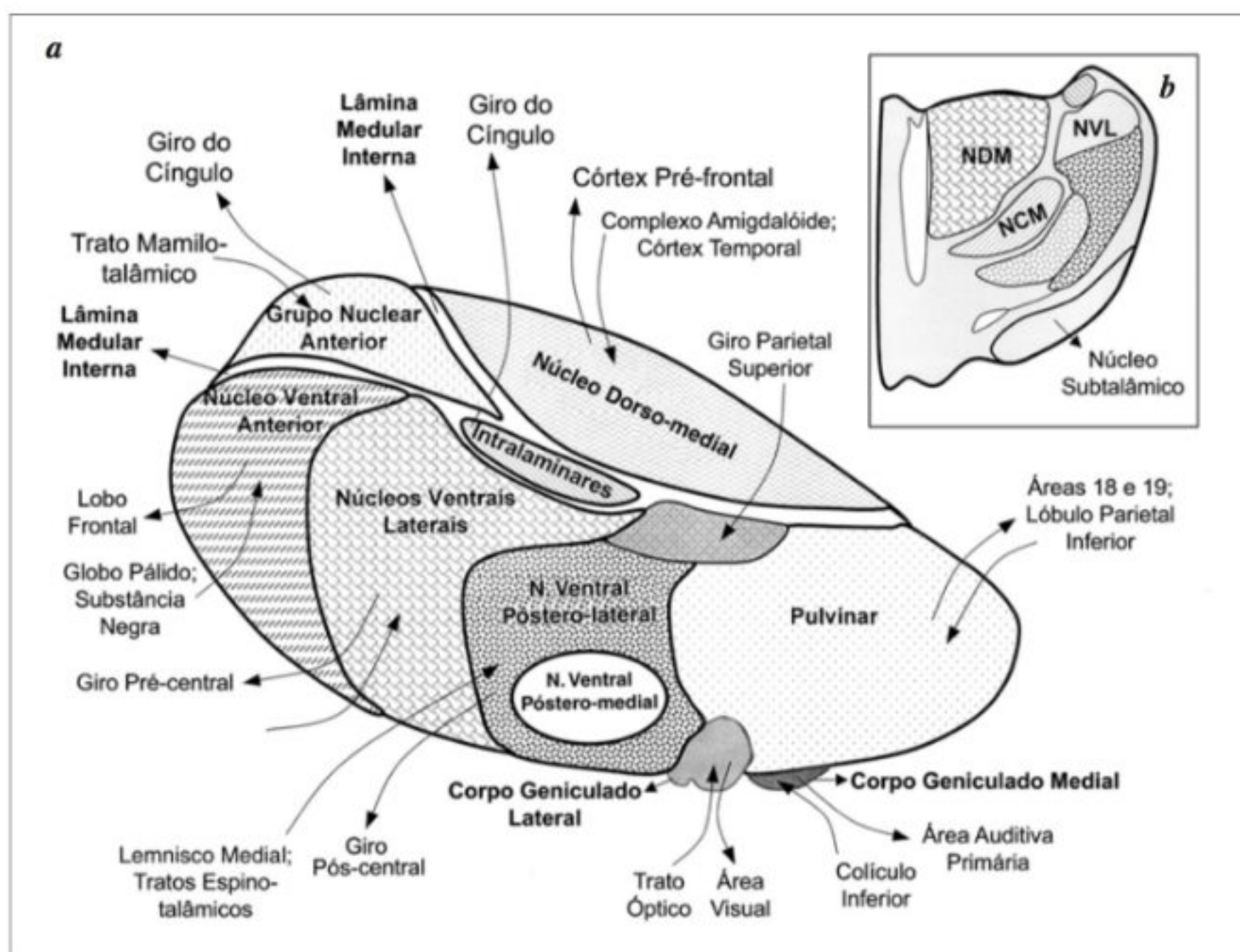


FIG. 5.9 Vista lateral do tálamo, mostrando os principais núcleos.

triculares (Fig. 5.8), e com o IV ventrículo por intermédio do *aqueduto de Sylvius* ou *aqueduto do mesencéfalo*.

São partes do diencefalo: o **tálamo**, o **hipotálamo**, o **epitálamo** e o **subtálamo**. A parede posterior é formada pelo epitálamo e as laterais pelos tálamos e parte do hipotálamo.

Tálamo

Os tálamos são duas grandes massas ovóides de aproximadamente 4 cm de comprimento cada uma, e que formam a maior parte da parede lateral do III ventrículo. É uma estrutura que consiste principalmente em substância cinzenta. Porém, sua face dorsal superior é coberta por uma lâmina de substância branca, o **estrato zonal** do tálamo, que se estende à sua face lateral, recebendo o nome de **lâmina medular externa**. Esta lâmina penetra em sua massa cinzenta e forma um verdadeiro septo, que corta longitudinalmente, chamado **lâmina medular interna** (Fig. 5.9).

A extremidade posterior do tálamo afunila-se, formando o que é chamado de **pulvinar** do tálamo. Este se projeta sobre os **corpos geniculados lateral e medial**. Estes dois corpos são considerados por muitos autores como constituindo o **metatálamo**. O corpo geniculado medial faz parte da via auditiva, enquanto o lateral é integrante da via visual.

Hipotálamo

O hipotálamo constitui as porções ventral e rostral das paredes do III ventrículo, sendo limitado pelos sulcos hipo-

talâmicos (Fig. 5.8), que o separam dos tálamos. As partes do hipotálamo que são visíveis externamente são os corpos mamilares, o túber cinéreo, o infundíbulo e o quiasma óptico.

Os **corpos mamilares** (Fig. 5.8) são dois corpúsculos arredondados com cerca de 5 mm de diâmetro, localizados na base do hipotálamo, próximo aos pedúnculos cerebrais. O **túber cinéreo** é a lâmina de substância cinzenta situada entre os corpos mamilares e o quiasma óptico (Fig. 5.5). O **quiasma óptico** assemelha-se com a letra grega χ (chi), daí o nome de quiasma. É constituído das fibras ópticas vindas da retina e que terminam nos corpos geniculados laterais, no metatálamo. O seu aspecto é devido ao cruzamento de parte dessas fibras, nessa região. O **infundíbulo** é um processo cônico que se projeta para o lobo posterior da glândula hipófise, que está intimamente relacionada com o hipotálamo (Fig. 5.8).

O hipotálamo está implicado na manutenção da homeostasia, com o controle visceral, o controle endócrino (devido a sua relação com a hipófise), com reações de expressão da emoção; enfim, com funções das quais dependem a nossa sobrevivência e bem-estar.

Epitálamo

O epitálamo (Fig. 5.10) compreende o corpo pineal (ou epífise), o trígono habenular, as estrias medulares e a comisura posterior.

O **corpo pineal** ou **epífise** é o elemento mais evidente do epitálamo, e é uma glândula endócrina em forma de cone,

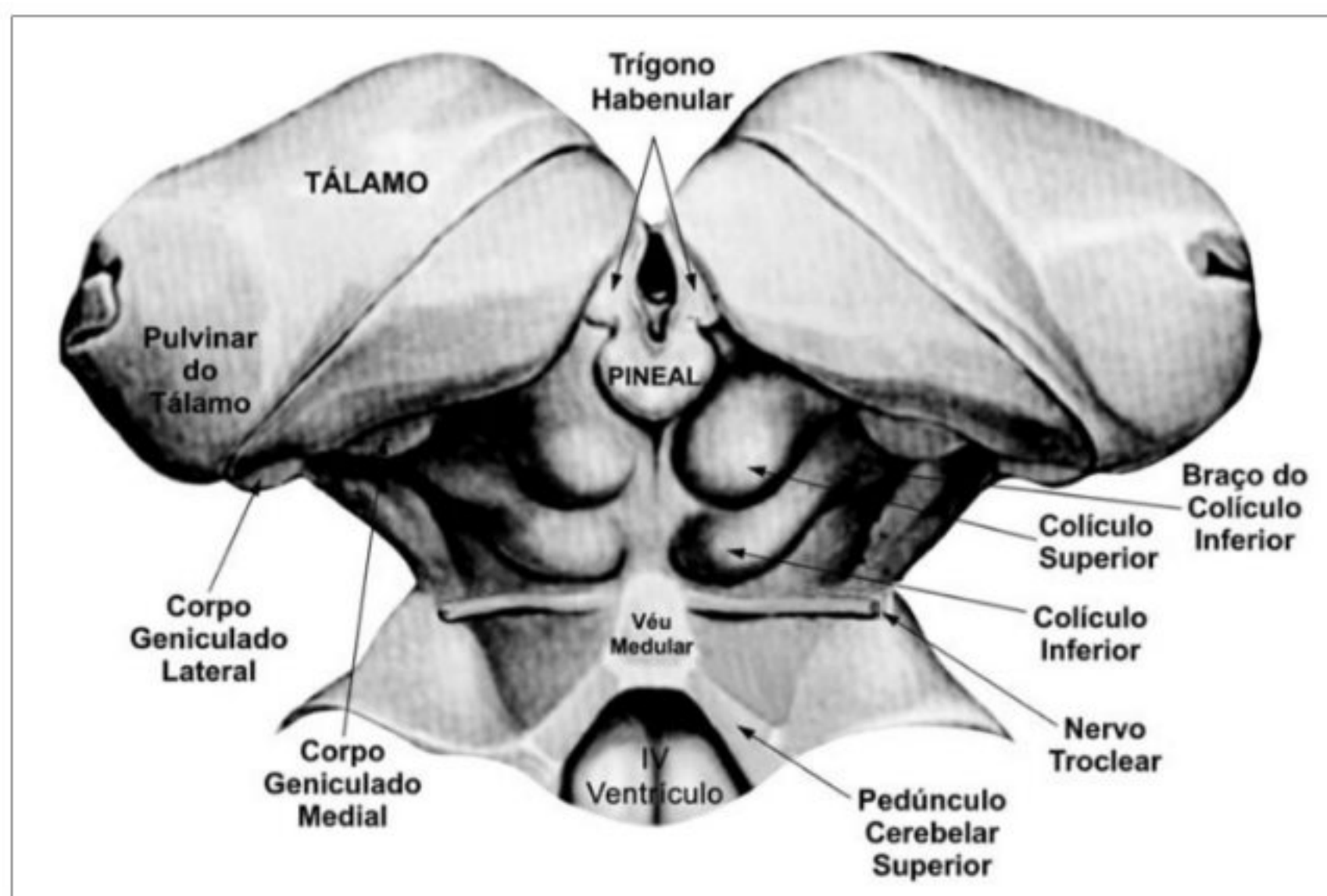


FIG. 5.10 Vista posterior do epitálamo.

presa posteriormente ao teto do III ventrículo. Consiste em uma rede de tecido conjuntivo, ricamente vascularizado. Sua função principal parece ser a inibição da função gonadal, pois a pinealectomia em animais experimentais jovens, ou tumores em crianças, ocasiona uma puberdade precoce. O **trígono habenular** é uma área triangular na extremidade posterior do diencéfalo, entre o corpo pineal e o tálamo. Contém o núcleo habenular, que recebe fibras da **estria medular**. Este núcleo faz conexões com importantes estruturas componentes do circuito límbico (circuito relacionado com a emoção), sendo o próprio núcleo habenular um integrante deste circuito. Chama-se **comissura habenular** o conjunto de fibras situado entre os dois trígonos habenulares (esquerdo e direito) interconectando-os. As **estrias medulares** são dois feixes de fibras nervosas que se estendem ântero-posteriormente na parte superior de cada tálamo. É integrante, também, do circuito límbico. Nessa estrutura se prende à tela coriódica do III ventrículo. A **comissura posterior** situa-se no ponto em que o aqueduto do mesencéfalo se liga ao III ventrículo e é considerado como limite entre o mesencéfalo e o diencéfalo, na face posterior. Como toda comissura, é um feixe de fibras que faz conexão entre áreas simétricas localizadas nos dois hemisférios.

Subtálamo

É uma região muito estreita que demarca a transição entre o mesencéfalo e o diencéfalo. Nela é encontrado um grande núcleo, o **núcleo subtalâmico**, e regiões que apresentam conjuntos de fibras nervosas conhecidas como **campos H, H1**

e **H2** de **Forel** (Forel foi o responsável pela descrição destes campos). O núcleo subtalâmico é uma massa cilíndrica ovalada e está relacionado com o controle motor (Fig. 5.7a).

ESTRUTURA E FUNÇÕES DO CÓRTEX CEREBRAL

Baseado em critérios histológicos e filogenéticos, o córtex é dividido em três tipos de cortes: arquicórtex, paleocórtex e neocórtex, também chamados, respectivamente, de arquipálio, paleopálio e neopálio (pálio significa capa ou córtex).

O **arquipálio** ou **arquicórtex** é constituído por três camadas histológicas distintas e é a região filogeneticamente mais antiga do córtex. O **paleopálio** ou **paleocórtex** tem de quatro a cinco camadas corticais e constitui a área piriforme, composta pelo giro olfatório lateral, unco e a porção anterior do giro parahipocampal. O **neopálio** ou **neocórtex** é a área cortical filogeneticamente mais nova, e contém seis camadas corticais histológicas distintas. No homem, o neocórtex constitui 90% do córtex cerebral. O arquicórtex e o paleocórtex freqüentemente são denominados **alocórtex** e o neocórtex, **isocórtex**.

Filogeneticamente, o córtex cerebral se divide em: arquipálio (3 camadas histológicas distintas), paleopálio (4 a 5 camadas) e neopálio (6 camadas).

Estrutura do Neocórtex

Embora o neocórtex inteiro contenha seis camadas ou estratos histológicos, são observadas muitas variações cito-

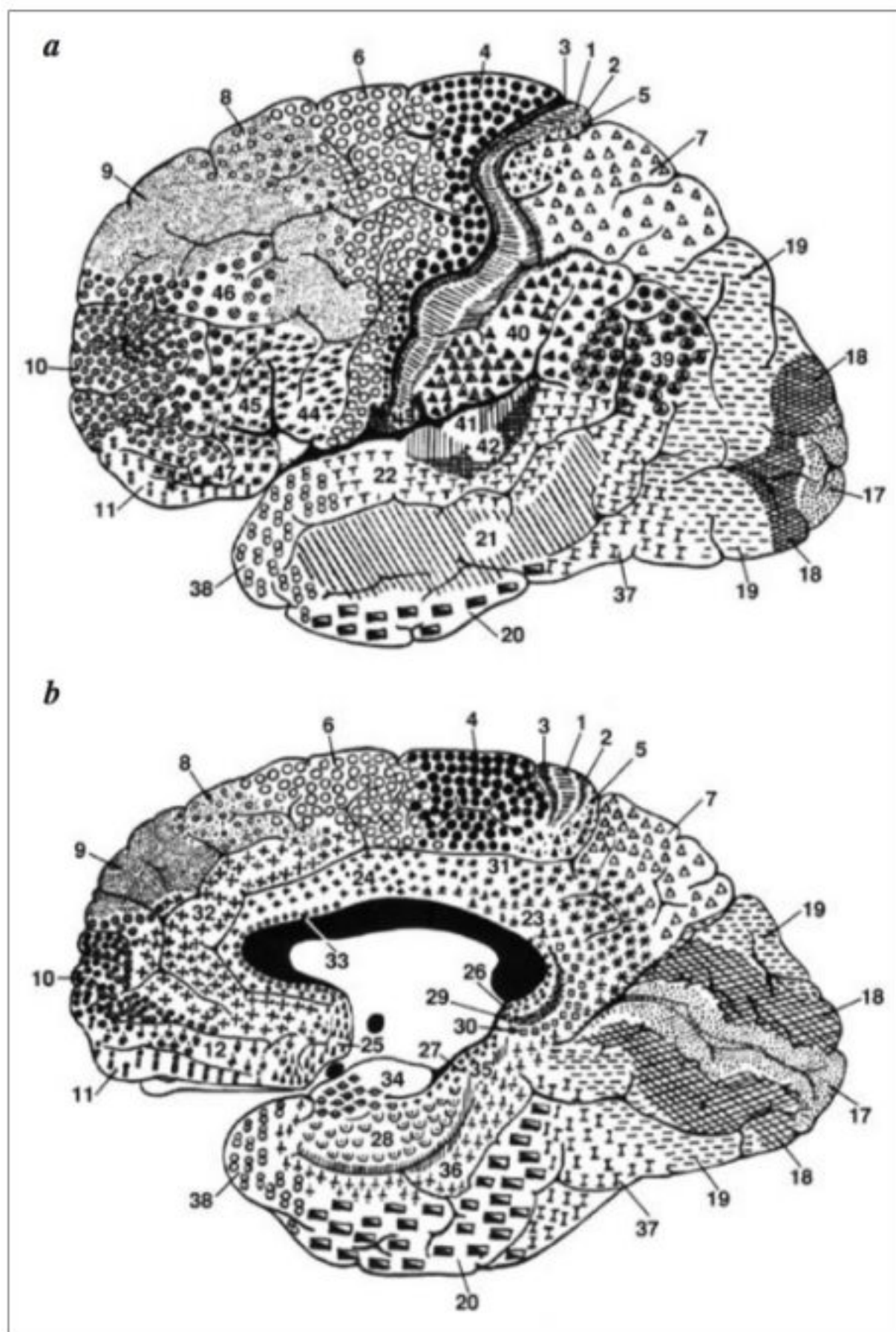


FIG. 5.11 O mapa de Brodmann: (a) Face lateral e (b) face medial.

arquiteturais ao longo da sua extensão. São variações sutis, mas que são constantes em todos os cérebros. Com base em padrões de variação histológica, o córtex cerebral humano tem sido dividido em diversas áreas para a elaboração de mapas corticais, havendo alguns que chegam a comportar mais de 150 áreas corticais.

O mapa citoarquitetural de Brodmann é o mais conhecido e amplamente utilizado. Foi apresentado em 1909, tendo sido o primeiro. A Fig. 5.11 mostra as duas faces do telencéfalo, assinalando as diversas áreas corticais, segundo Brodmann.

CITOARQUITETURA E ORGANIZAÇÃO LAMINAR DO NEOCÓRTEX

Embora o córtex cerebral humano contenha mais de 14 bilhões de neurônios, a maioria deles pode ser agrupada em quatro tipos morfológicos: piramidal, granular, fusiforme e horizontal. Algumas classificações descrevem mais tipos celulares, mas que são apenas variações de um desses quatro tipos básicos, sendo as células granulares as mais variadas.

Freqüentemente, muitos termos (célula estrelada, multipolar, bipolar, células em cesta etc.) são usados para descrever as células não-piramidais do neocórtex, devido à grande variação em tamanho e forma.

A maioria dos neurônios corticais pode ser agrupada em quatro tipos morfológicos: piramidal, granular, fusiforme e horizontal.

A **célula piramidal** é de longe a mais numerosa de todas as células corticais e a mais típica do córtex. A característica principal deste neurônio é a forma cônica do seu soma, que tem o ápice sempre apontando para a superfície do córtex e um dendrito apical muito longo, surgindo do ângulo do cone. Os outros dendritos apicais são de comprimentos variáveis, e muitos se dirigem para as camadas mais superficiais do córtex. O diâmetro do soma da maioria das células piramidais varia de 10 a 50 μm , com exceção da **célula piramidal gigante de Betz**, que tem soma variando de 80 a 150 μm , e são encontradas somente na camada V do córtex motor primário. Há muitos dendritos basais e o axônio da célula piramidal surge da base do soma ou, freqüentemente, da porção proximal de um dendrito basal. As células piramidais são essencialmente eferentes do córtex cerebral.

O segundo tipo celular mais abundante no córtex é a **célula granular** ou **estrelada**. Esses neurônios são multipolares, poligonais, de tamanho relativamente pequeno. Os somas variam de 4 a 10 μm de diâmetro. Os dendritos se formam do soma em todas as direções, por isto as células granulares têm forma estrelada. Há duas categorias de células granulares: as células de Golgi tipo I e as células granulares tipo II. As primeiras são células granulares com longos axônios. Freqüentemente, o processo axonal de muitas dessas células apresenta padrão especializado de disparo, o que motiva subclassificações.

As **células fusiformes** são encontradas principalmente na camada VI, a mais interna e mais estreita do córtex. São células em forma de charuto com seus eixos longos, formando ângulos com a superfície do córtex. Estes neurônios também têm um longo dendrito apical, com numerosos dendritos saindo do soma e alguns alcançam a superfície do córtex. Os axônios das células fusiformes surgem da parte mais baixa do soma da célula e descem pela substância branca. Freqüentemente as células fusiformes são classificadas como “células piramidais modificadas”.

As **células horizontais** de Cajal, ou simplesmente horizontais, são neurônios que limitam a camada I do córtex (a mais externa). O neurônio horizontal tem corpo fusiforme pequeno, uma larga árvore dendrítica, que permanece na camada I, e um axônio relativamente longo (vários milímetros), com numerosas ramificações, e corre paralelamente à superfície do córtex.

As seis camadas do neocórtex são numeradas de I a VI, da superfície externa para a interna do córtex. A Fig. 5.12 mostra dois aspectos dessa citoarquitetura, evidenciados por duas técnicas diferentes de coloração histológica.

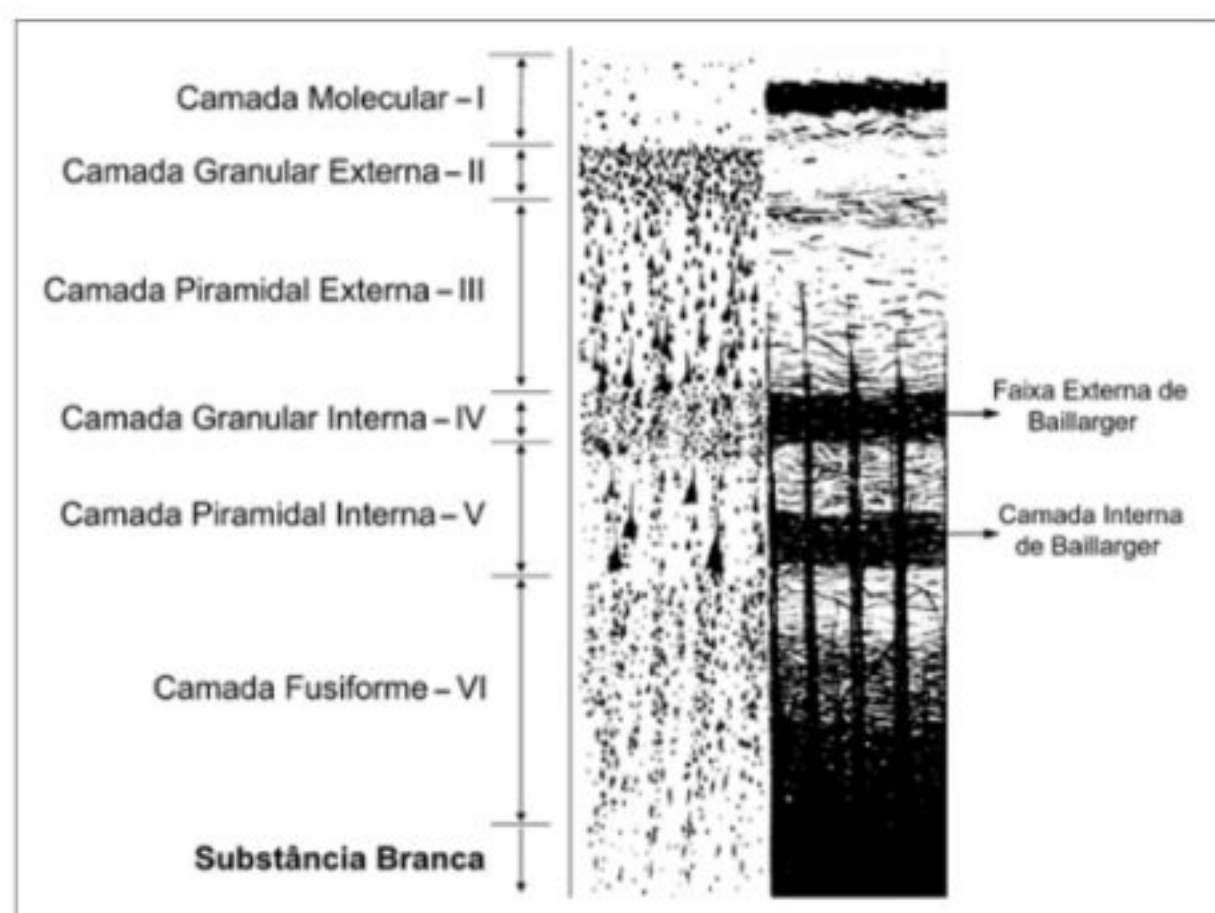


FIG. 5.12 Citoarquitetura do córtex cerebral: camadas celulares e disposição das fibras nervosas observadas com o uso de duas técnicas de coloração tecidual: Nissl (esquerda) e Weigert (direita).

Camada I: Molecular. É a camada mais superficial e contém muitos processos nervosos, dendríticos e axonais, e relativamente poucos corpos neuronais, que são pequenos. As células características dessa camada são as horizontais; porém, há muitas células granulares de Golgi do tipo II entre os dendritos. Os axônios terminam dentro das vizinhanças imediatas dos seus neurônios e raramente saem da camada I.

Camada II: Granular Externa. Localizada imediatamente abaixo da camada I, tem como características básicas muitos neurônios pequenos e raras fibras mielínicas. Os neurônios mais freqüentes são os granulares. A maioria dos axônios desses neurônios desce para camadas mais internas, e uns poucos axônios ascendem e se ramificam no plexo da camada I. Há também raras células piramidais, com dendritos apicais estendidos para a camada I, e axônios terminando na camada mais interna.

Camada III: Piramidal Externa. Imediatamente abaixo da camada II, é uma camada que contém numerosos neurônios piramidais de médio a grande diâmetro e pequeno número de células granulares. As células piramidais tendem a se arranjar de acordo com o seu diâmetro, com as células médias mais superficiais e as maiores mais profundas. Os dendritos apicais das células piramidais sobem para a camada I. Os axônios da maioria das células piramidais descendem através do córtex, formando fibras associativas corticais, ambas comissurais e intra-hemisféricas. Antes de deixar o córtex, a maioria dos axônios piramidais emite ramos colaterais: colaterais recorrentes, que terminam próximo dos neurônios de origem, e colaterais, que se ramificam profusamente dentro das camadas corticais mais internas.

Camada IV: Granular Interna. Com muitas células granulares, é a camada mais espessa em todas as áreas corticais sensoriais primárias. É a principal estação receptora do córtex, isto é, onde terminam as projeções tálamo-corticais específicas.

Embora as fibras oriundas do tálamo se estendam até outras camadas, todas têm ramificações terminais na camada IV. A maior característica histológica da camada IV é um plexo denso de fibras mielinizadas (a maioria vinda do tálamo), que forma a banda externa de Baillarger (Fig. 5.12). No córtex visual primário (área 17), esta banda é especialmente proeminente, motivo pelo qual é freqüentemente denominado córtex estriado. A maioria dos axônios dos neurônios granulares termina dentro da própria camada IV, embora alguns se projetem para camadas mais profundas. Um pouco de células piramidais, de pequeno e médio tamanhos, são encontradas e muitas se projetam para camadas corticais mais profundas, V e VI.

Camada V: Piramidal Interna. Com células piramidais de Betz, é a camada mais espessa nas áreas motoras, sendo a principal camada eferente do córtex. Contém a maioria das células piramidais de médio e grande portes. A maioria dos seus axônios desce pelo centro branco subcortical para a cápsula interna, em direção ao diencéfalo e tronco encefálico, incluindo as fibras córtico-pontinas, córtico-nucleares e córtico-espinhais, que compõem a via descendente piramidal, bem como as córtico-estriadas, córtico-reticulares e córtico-tectais. No córtex motor primário, algumas células piramidais são gigantescas, são as **células gigantes de Betz**, que são os maiores contribuintes de axônios para o trato córtico-espinhal. Os dendritos apicais dessas células se estendem para a camada I, onde contribuem para o denso plexo horizontal. Entre as células piramidais há células granulares, algumas com axônios que ascendem para camadas mais superficiais.

Dentro da camada V, próximo do limite entre esta e a camada VI, há uma densa banda de fibras mielinizadas, que formam um plexo horizontal, a banda Baillarger. Esta banda contém colaterais de axônios de associação cortical que ascendem em direção ao seu principal sítio terminal, camadas II e III, e colaterais de axônios horizontais vindos da própria camada V, de células piramidais.

Camada VI: Camada Multifforme ou Fusiforme. Com células fusiformes, é a camada mais interna do córtex. Os dendritos apicais dessas células se estendem para a superfície do córtex, atingindo o plexo horizontal da camada I, mas os dendritos das células menores permanecem dentro da própria camada VI. Nesta camada também são encontradas células piramidais de pequeno e médio tamanhos e uma grande variedade de células granulares.

Os axônios das células granulares de Golgi I entram na substância branca subcortical, formando pequenas fibras de associação cortical, terminando, em geral, em áreas próximas a sua origem. A maioria das fibras córtico-talâmicas e de associação intra-hemisféricas se origina de células fusiformes e piramidais da camada VI.

Processamento de Informação no Córtex

O córtex cerebral é um mosaico de unidades organizadas em colunas, cada uma delas com combinação única de cone-

xões aferentes e eferentes. A maneira com que essas colunas processam as suas informações e interagem com as colunas adjacentes ou com outras áreas corticais ainda não é conhecida.

Como mencionado anteriormente, as diversas áreas variam em composição neuronal e, por isto, os circuitos existentes dentro das colunas devem diferir de uma área para outra. O grau de similaridade nos circuitos dentro das colunas de uma mesma área, na área motora primária, por exemplo, é desconhecido. Porém, pode-se considerar que certos aspectos das conexões aferentes e eferentes são comuns a um grupo de colunas corticais próximas entre si. Por exemplo, as conexões recíprocas com o tálamo dorsal e as fibras de associação corticais se originam e terminam em uma lâmina cortical similar. Entretanto, os impulsos específicos de informação que entram em uma coluna são específicos para aquela coluna. Assim, pode-se afirmar que, em função das diferenças histológicas e de processamento entre as áreas, *cada coluna em seu interior é uma peça única no mosaico cortical*.

Outro fato importante a ser considerado é que os circuitos e as propriedades funcionais dos neurônios nas colunas, ou unidades corticais modulares, não são estáticos. A entrada de sinais (oriundos do próprio córtex ou de áreas subcorticais) e o estabelecimento de conexões eferentes são fatores primários na determinação das características dessas unidades. As conexões funcionais são também essenciais para a manutenção das características fisiológicas das unidades. Se as propriedades dessas conexões mudam, mesmo na idade adulta, as características fisiológicas da unidade também mudarão. Assim, a organização dentro das colunas corticais encontra-se em um estado dinâmico, mudando suas habilidades de processamento em resposta às mudanças na natureza de suas conexões.

Lateralização Cerebral

Os dois hemisférios apresentam especializações funcionais que distinguem um do outro. Tais especializações implicam, algumas vezes, algum nível de assimetria anatômica. A *dominância funcional de um hemisfério sobre o outro* é denominada **lateralização cerebral**. Muito do conhecimento sobre a lateralização no cérebro humano vem de estudos com pacientes sob uma das quatro condições: perda de tecido cortical, comissurotomia, anestesia hemisférica ou estimulação elétrica. A perda de tecido usualmente resulta de remoção neurocirúrgica, de trauma ou de infarto. A **comissurotomia** é a transecção cirúrgica das comissuras corticais (corpo caloso, comissura anterior e comissura hipocampal), um procedimento realizado no tratamento de algumas formas de epilepsia. Após uma comissurotomia, os dois hemisférios permanecem intactos, mas o caminho de comunicação inter-hemisférica não existe mais. A anestesia de um hemisfério cortical é obtida pela injeção de

anestésico apropriado na artéria carótida interna, que é capaz de produzir hemiparesia contralateral e hemianopsia por 10 minutos. O outro hemisfério, entretanto, permanece consciente e no controle de sua metade do corpo. Esse procedimento permite a identificação do hemisfério dominante e o uso de procedimentos para o estudo da capacidade de linguagem. Estimulações elétricas do córtex também podem ser feitas, cujos resultados têm contribuído muito para o conhecimento da localização da função cortical em cérebro humano.

Lateralização cerebral designa a dominância funcional de um hemisfério sobre o outro.

Essas técnicas citadas criam situações nas quais as conexões intra-hemisféricas recíprocas ficam ausentes ou suprimidas e elas têm demonstrado que existe uma considerável variação das funções lateralizadas e do grau de lateralização de uma dada função de indivíduo para indivíduo. Principalmente nos indivíduos destros, o hemisfério esquerdo é o dominante, e certas funções corticais tendem a se localizar neste hemisfério. A linguagem e a habilidade matemática, por exemplo, são funções principalmente do hemisfério dominante, enquanto a habilidade musical é normalmente característica do não-dominante. Algumas lateralizações são tão fortes que o indivíduo torna-se inábil para iniciar processos específicos sem a área hemisférica dominante, sendo a linguagem escrita e a falada dois exemplos.

Funções do Córtex Fronto-parietal

No **giro pré-central** está a *área motora primária*, que corresponde à área 4 de Brodmann. Daí saem fibras nervosas que constituem a *via piramidal*, ou via da motricidade voluntária. Em humanos, lesões nesse giro determinam paralisia contralateral dos grupos musculares controlados pela área cortical atingida, pois existe uma correspondência **somatotópica** no córtex motor primário.

Os experimentos de Wilder Penfield, neurocirurgião canadense, geraram dados que permitiram a elaboração de um esquema representativo dessa correspondência, que é conhecido como **homúnculo de Penfield** (Fig. 5.13). Este esquema mostra que os músculos dos membros inferiores são controlados pelo córtex da região medial do cérebro, dentro da fissura sagital, enquanto os músculos das partes superiores do corpo são controlados pelo córtex localizado mais lateralmente. É possível observar que as mãos e a face são as regiões corporais que ocupam áreas maiores de representação cortical e, por isto, são regiões de grande habilidade motora. De fato, pode-se dizer que *quanto maior a habilidade motora de uma região corporal, maior é a sua área cortical correspondente, porque maior é o número de neurônios envolvidos no controle dos seus movimentos*.

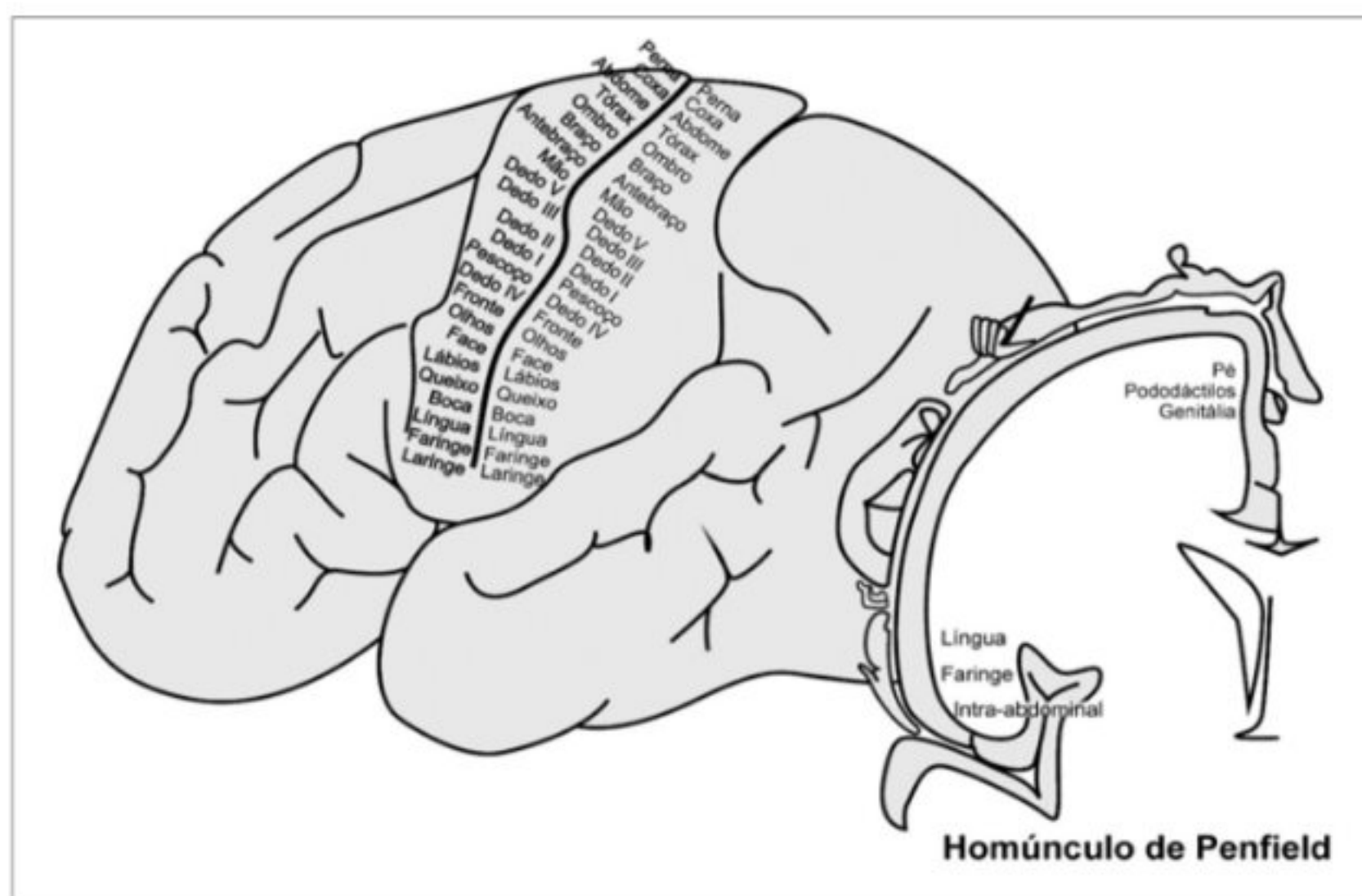


FIG. 5.13 Representação das diversas partes corporais no córtex motor primário e no córtex sensitivo primário, segundo Penfield e Rasmussen, 1968.

Porções posteriores dos **giros frontais superior e médio** que compõem as áreas 6 de Brodmann são chamadas de **área pré-motora** e também estão relacionadas com a motricidade, sendo consideradas uma **área motora secundária**.

A **área motora primária** é a “porta de saída” do córtex para os impulsos motores, se relacionando diretamente com núcleos motores segmentares através dos axônios das células piramidais da camada V. Já a área secundária elabora os movimentos. Assim, nessa área são montados programas específicos para realização de movimentos, os quais são utilizados como programas básicos durante a realização dos movimentos complexos. Esses programas básicos são utilizados para montagem dos programas momentâneos de seqüências de contrações e relaxamentos musculares. Os programas momentâneos são enviados para a área 4, que os executa, enviando os comandos adequados diretamente para o tronco cerebral e medula espinhal, através dos tratos piramidais. Assim, a área motora secundária é envolvida com o planejamento e o início da atividade motora.

A estimulação direta da área pré-motora produz respostas semelhantes à estimulação da área 4, embora sejam necessárias correntes estimuladoras mais fortes. A ablação bilateral da área 6 produz reflexos de apreensão (reflexos flexores).

No córtex cerebral as áreas que não são estritamente motoras ou sensitivas são chamadas de associativas. A principal distinção entre o córtex humano e o dos grandes primatas é a superioridade em área do córtex associativo do cérebro humano. O córtex associativo é responsável pela capacidade intelectual, habilidade para razão e planejamento, linguagem e comunicação, além da personalidade individual e capacidade de tomar decisões com base em experiências passadas.

A maior parte da **área pré-frontal** forma o **córtex de associação do lobo frontal**, correspondendo à porção mais anterior

da área 6 e às áreas 8-12 (áreas 11 e 12 nos giros orbitais), 24, 25, 32, 33, 44, 45, 46 e 47. As alterações que surgem de lesões no córtex pré-frontal podem ser agrupadas em duas categorias: (1) incapacidade para resolver problemas e (2) alterações emocionais. Neste córtex associativo se encontra a **área da personalidade**, que está relacionada com a seleção de comportamentos, para a manutenção da atenção e o controle do comportamento emocional e social. Parece integrar informações sensitivas externas e internas, de forma a avaliar os resultados de ações futuras e, subsequentemente, elaborar a ação motora presente, de acordo com as conclusões obtidas dessa integração.

A dificuldade na solução de problemas por lesões no córtex associativo frontal é sutil. É possível que o paciente não manifeste nenhuma alteração em testes comuns de inteligência, mas elas se tornam perceptíveis na hora em que ele inicia tarefas complexas que exigem atenção, especialmente aquelas que requerem mudança de estratégia durante a sua realização. A dificuldade desse paciente para se concentrar em uma única tarefa é visível. Em função disto, ele tem dificuldade para unir fatos e dados sobre uma situação, tirar conclusões e tomar decisões. Assim, o paciente manifesta um comportamento alienado em relação ao ambiente e às suas próprias necessidades fisiológicas, perdendo a sua capacidade de iniciativa.

No córtex associativo pré-frontal se encontra a área da personalidade; lesões nesta área causam perda da capacidade de iniciativa.

A região fronto-orbital é diretamente associada com distúrbios emocionais. Quando estimulada em humano, produz

reações emocionais fortes e importantes respostas autonômicas. Considera-se que, especificamente, nos **giros orbitais**, se encontra um *centro relacionado com o controle do comportamento social*, pois já foi constatado que tumores que afetam esta região causam alterações neste comportamento. Frequentemente, um paciente com lesão nesta área mostra comportamentos bizarros e socialmente inaceitáveis. Seu estado emocional é muito lábil e imprevisível. A família e os amigos frequentemente descobrem essas mudanças emocionais e de personalidade por serem ofensivas ou incômodas. Um exemplo disso é a mudança comportamental observada em casos de meningiomas supra-orbitais, um tumor tipicamente benigno. Quando acometido por tal lesão, um sujeito altamente cômico de suas responsabilidades sociais adquire atitudes de uma pessoa descompromissada com os padrões morais típicos da sociedade em que vive. A remoção do tumor em tempo adequado devolve-lhe o controle sobre suas atitudes.

No córtex fronto-orbital encontra-se um centro relacionado com o controle do comportamento social; lesões neste centro produzem comportamentos bizarros e socialmente inaceitáveis.

Há sugestões de que a **região dorso-lateral da área pré-frontal** (incluindo a área 9) seja associada ao déficit para solução de problemas. Esta região e a fronto-orbital enviam muitas projeções eferentes para o diencéfalo (principalmente hipotálamo) e gânglios da base, que são associados com o sistema límbico e emoções, sendo a área pré-frontal a única área neocortical que tem conexão direta com o hipotálamo. Ambas as áreas (dorso-lateral e fronto-orbital) têm fortes conexões recíprocas com o núcleo medial dorsal do tálamo dorsal e com outras áreas do neocórtex. Essas conexões corticais recíprocas para a área dorso-lateral são amplas e incluem muitas áreas neocorticais, enquanto aquelas que vão para a área fronto-orbital são principalmente com componentes do sistema límbico.

Na **porção opercular do giro frontal inferior**, no hemisfério esquerdo, se encontra a *área da linguagem de Broca* (especialmente área 44 de Brodmann), a qual está relacionada com a motricidade do aparelho fonador e com a fala.

O **giro pós-central** corresponde à *área somestésica primária*, que inclui as áreas 1, 2 e 3 de Brodmann. A camada IV desta região cortical recebe toda *informação sensitiva geral* (tato, pressão, temperatura e dor), onde terminam as fibras tálamo-corticais oriundas dos núcleos ventro-posteriores medial e lateral. Na parte mais inferior do giro pós-central, na área 43 de Brodmann, se encontra a *área primária do paladar*. Na camada IV desta área terminam as fibras talâmicas relacionadas com a gustação. Existe na *área somestésica primária* uma representação somatotópica, como na área motora primária. Cada região dentro deste giro corresponde a uma região do corpo, como mostra a Fig. 5.13, havendo também

um **homúnculo de Penfield somestésico**. Lesões nesta área determinam perda de sensibilidade contralateral.

Como todas as *áreas sensoriais secundárias*, a somestésica secundária se localiza adjacente à primária, correspondendo à área 5 de Brodmann. Em geral, as *áreas sensoriais secundárias* não recebem projeções primárias do tálamo, mas sim fibras conduzindo informações já selecionadas pela área primária. Uma área secundária parece conter “mapas” da sua área sensorial primária correspondente, e analisa as informações em um nível mais profundo, relacionando-as com padrões mais específicos, podendo inclusive integrar diferentes modalidades sensoriais.

Os **giros supramarginal e angular** (áreas 39 e 40) são considerados constituir a área gnósica principal, onde diversas modalidades sensitivas são integradas. Admite-se que informações táteis, cinestésicas, vestibulares, visuais e auditivas, oriundas das áreas sensitivas secundárias, sejam integradas nesses giros parietais. Essa integração representa o substrato para as formas mais complexas das funções cognitivas e perceptivas do ser humano.

Assim, considera-se que o *córtex associativo parietal posterior* inclua as áreas 5, 7, 39 e 40 de Brodmann. A deficiência principal observada em danos a este córtex é uma agnosia espacial e corporal do lado contrário à lesão. Esta agnosia assume dimensões além da sensorial, gerando déficit motor, cognitivo e de atenção. Um paciente com lesão de lobo parietal posterior ignora ou negligencia a parte contralateral do seu do corpo, cuidando e vestindo apenas a parte ipsilateral. Além disso, ele tem: (1) *astereognosia*, incapacidade para a descrição de objetos colocados na sua mão contralateral; (2) *ataxia*, perda da coordenação motora, embora a maior parte da capacidade motora contralateral esteja presente; e (3) ausência geral de movimentos volitivos dos membros contralaterais, exceto os movimentos de locomoção simples, que têm grande componente reflexo. Dessa forma, esse paciente apresenta dificuldade para iniciar os movimentos dos membros contralaterais. Somando-se a tudo isso, ele apresenta importante déficit de atenção para o mundo contralateral e a metade contralateral do seu corpo.

Funções do Córtex Temporal e do Límbico

O **giro temporal transversal** e o **temporal superior** ficam na face lateral do lobo temporal e estão relacionados com a audição. A *área auditiva primária* (Figs. 5.3 e 5.11) inclui todo o giro transversal e uma pequena porção do temporal superior, correspondendo às áreas 41 e 42 de Brodmann, cujas lesões determinam surdez.

No **giro temporal médio** e em partes do **temporal superior e do temporal inferior** (áreas 21 e 22) se encontra a área classificada como auditiva secundária, correspondendo à área gnósica auditiva, relacionada com a **percepção dos sons** (reconhecimento e compreensão pela comparação

com padrões preestabelecidos). Estas áreas ficam localizadas na maior parte do giro temporal superior e no giro temporal médio, mas incluem também uma porção da face lateral do giro temporal inferior.

O giro do cíngulo, o parahipocampal, o subcaloso, a formação hipocampal, o giro denteado e a área septal (Figs. 5.4 e 5.5) são regiões do sistema límbico, sendo parte do circuito da emoção. A **área septal**, em particular, é considerada um dos *centros corticais do prazer*, mas se relaciona também com outras funções. A **formação do unco** e parte anterior do **giro parahipocampal** estão associadas com a percepção objetiva dos odores, fazendo parte do rinencéfalo (córtex olfatório).

O **giro do cíngulo** fica situado na face medial do cérebro, entre o sulco do cíngulo e o corpo caloso. Parece que a porção anterior deste giro (localizada no lobo frontal) é envolvida com a integração das sensações olfativas e visuais, bem como com as reações emocionais à dor e a regulação do comportamento agressivo. O giro do cíngulo e o **giro subcaloso** são porções do córtex límbico que se interpõem entre o córtex pré-frontal e as estruturas límbicas subcorticais. A destruição bilateral desses giros libera os centros de raiva existentes na área septal e no hipotálamo, por influência inibitória, tornando o animal muito suscetível a crises de raiva. O **unco**, na **área paraolfatória**, e a parte anterior do giro parahipocampal estão associados com a sensação olfativa e a percepção objetiva dos odores, fazendo parte do rinencéfalo (córtex olfatório), mas a parte posterior do giro parahipocampal está totalmente envolvida com as funções límbicas.

A **formação hipocampal** é uma região localizada internamente ao giro parahipocampal, correspondendo à parte filogeneticamente mais primitiva do telencéfalo. Faz parte do sistema límbico e está relacionada com a memória. É chamada de “porta da memória”, porque lesões nessa área ocasionam incapacidade de armazenar dados novos na memória, sendo que as informações armazenadas antes da lesão não são esquecidas.

Lesões seletivas experimentais do **subículo** e do **córtex entorrinal** sugerem que estas estruturas também têm importante contribuição nos processos de memória e aprendizado, e que algumas dessas contribuições podem ser diferentes daquelas oferecidas pelo hipocampo.

O **córtex associativo do lobo temporal** inclui todo o lobo, com exceção das áreas 41 e 42. A área de associação temporal superior é a área 22 de Brodmann, a inferior inclui as áreas 20, 21 e 37, e a ântero-medial, as áreas 27, 28, 34, 35 e 38. Esta última contém, principalmente, componentes temporais do sistema límbico. A **área de associação temporal superior** do hemisfério dominante é crucial para o *entendimento da conversa e percepção da linguagem escrita*. Além disso, a área de associação temporal superior tem um papel na *discriminação da audição*. Devido à natureza bilateral da representação auditiva no córtex adjacente ao primário, os déficits dessas funções são extremamente difíceis de acessar. Entretanto,

é reconhecido que o dano do lobo temporal causa perda da acuidade, em função da deficiência no processo discriminativo das informações visuais. Grande parte dessa deficiência é associada à **área temporal associativa inferior**, que mantém importante conexão com áreas visuais pré-estriadas (18 e 19), pulvinar do tálamo e lobo parietal.

A área de associação temporal superior (21 e 22) tem importante papel na percepção discriminativa da audição.

Uma proeminente deficiência relacionada com o lobo temporal é a perda de memória de curto prazo por danos na área temporal inferior. Nesta área, *lesões no hemisfério direito produzem severos déficits na memória visual de curto prazo e lesões do hemisfério esquerdo causam menor perda da memória visual*, mas a *perda da memória verbal de curto prazo* é pronunciada. As perdas de memória de longo prazo que acompanham a remoção do lobo temporal parecem envolver a perda das áreas associativas ântero-medial e inferior.

Lesões no lobo temporal direito produzem severos déficits na memória visual de curto prazo e no esquerdo causam a perda na memória verbal.

As lesões bilaterais próximas à junção temporo-occipital, incluindo a área 37, resultam em quadro de *prosopagnosia*, que é a incapacidade para reconhecer faces familiares, incluindo a própria. Essa alteração não se deve à perda da percepção visual, mas sim à incapacidade de memorizar cenas recentes. Especificamente neste quadro, o paciente pode reconhecer a família e os amigos pelos sons das vozes.

Lesões bilaterais próximas da junção temporooccipital (incluindo parte da área 19 e a 37) causam prosopagnosia.

Funções do Córtex Occipital e do Lobo Insular

O **lobo occipital** é eminentemente visual. Aí encontramos as áreas responsáveis pela recepção e interpretação dos impulsos visuais. Nas bordas do **sulco calcarino** localiza-se o córtex estriado, que é a **área visual primária** (área 17). A camada IV desta área recebe fibras vindas do corpo geniculado lateral do tálamo, sendo a *porta de entrada cortical para a informação visual*. Estendendo-se mais lateralmente encontra-se a **área pré-estriada** (áreas 18 e 19 de Brodmann), que é a **área visual secundária** ou *área gnósica da visão*, onde ocorre a interpretação da sensação visual.

O córtex do **lobo insular** está envolvido com a *regulação autonômica*, isto é, visceral, devido às relações que mantém com os núcleos sensitivos viscerais (p. ex., núcleo solitário). Parece ser um componente importante nessa função.

II

FISIOLOGIA SENSORIAL E MOTORA

Somestesia

A **somestesia** é o estudo das sensações que têm origem na superfície do corpo e em tecidos profundos, estando incluídas nessa classificação as sensações de *tato, pressão, calor, frio, dor* e informações relacionadas com o *funcionamento muscular e articular*. A sensibilidade somestésica possibilita a consciência corporal e a consciência da postura e dos movimentos, além da percepção da textura, forma, temperatura e peso dos objetos, e o reconhecimento da ocorrência de lesões teciduais.

Nos organismos primitivos, tais como os poríferos (esponjas do mar), as funções de recepção e contração são desempenhadas pela mesma célula. Mas, ao longo do processo evolutivo biológico, essas duas funções se destacaram e, hoje, são desempenhadas por dois sistemas distintos. Inúmeros receptores especializados são encontrados na superfície do corpo dos animais superiores, sendo eles responsáveis pela captação e transdução de uma diversidade de estímulos. A **transdução** é o fenômeno de transformação de uma forma de energia em outra, sem que haja perda do conteúdo da informação. A **transdução sensorial** é a transformação da energia do estímulo em potenciais de ação, estabelecendo, assim, uma linguagem interna. Por esta sua função, os receptores agem como interfaces entre o sistema nervoso e o ambiente.

Nos seres humanos, muitos receptores são estruturas *encapsuladas*, constituídos por um terminal nervoso envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo, podendo ser uma estrutura bem complexa. Outros são *terminações nervosas livres*, que são prolongamentos de ramificações de uma fibra nervosa, com poucas mudanças morfológicas. O mais importante exemplo de terminações nervosas livres receptoras são aquelas especializadas em captar estímulos dolorosos. Os potenciais de ação, gerados na fibra nervosa associada ao receptor, se propagam em direção ao SNC, sendo a informação somestésica processada, inicialmente, ao nível do sistema nervoso segmentar (medula espinhal e tronco encefálico) e, depois, pelo tálamo. Em seguida, os sinais aí gerados são distribuídos pelo córtex somestésico primário e, posteriormente, pelo córtex associativo. Ao alcançar o córtex somestésico, os potenciais de ação provocam a **sensação** e, em seguida, ocorre o “reconhecimento” ou **percepção** do estímulo, que é a interpretação da sensação a partir dos padrões sensoriais estabelecidos previamente (com base em experiências an-

teriores de contato com os estímulos), que se encontram armazenados no córtex.

Este capítulo inicia com a apresentação da organização anatomofuncional do sistema somestésico, desde as características e classificações dos receptores sensoriais até a descrição das vias somestésicas e do córtex somatossensorial. Em seguida, o processo de interpretação psíquica das sensações será discutido, enfocando os parâmetros fisiológicos relacionados com a gênese da percepção da intensidade e da modalidade das sensações. Ao final, serão apresentados alguns elementos da terminologia e das síndromes somestésicas.

RECEPTORES

A função básica dos receptores é a **transdução** dos estímulos sensoriais em potenciais de ação, sem que haja perda do conteúdo da informação. Os receptores somestésicos são morfológicamente muito variados, já que são construídos para responder a uma diversidade de estímulos, e suas denominações, em geral, fazem referência às suas características morfológicas (terminação nervosa, corpúsculo, fuso etc.) e ao pesquisador que as elucidou. São exemplos de receptores dessa categoria: o *corpúsculo de Meissner*, o *corpúsculo de Paccini*, as *terminações de Ruffini*, as *terminações de Krause*, o *órgão tendinoso de Golgi* e o *disco de Merkel*.

Os receptores são transdutores porque transformam estímulos em potenciais de ação.

Adaptação dos Receptores

Uma característica importante dos receptores sensoriais é a capacidade que eles têm de se adaptarem a estímulos persistentes. Pelo registro da frequência de potenciais de ação se propagando através de uma fibra nervosa sensitiva, é possível observar que a frequência de disparo diminui progressivamente com a persistência da estimulação sobre o receptor, até que, finalmente, ele deixa de responder. Este é o fenômeno da adaptação do receptor, sendo o responsável pelo fato de uma pessoa deixar de sentir o contato com um objeto algum tempo após mantê-lo seguro em sua mão.

Pela adaptação, a frequência de disparo de um receptor diminui progressivamente com a persistência da estimulação sobre ele.

O tempo para adaptação é diferente para as diferentes sensações. A dor e alguns tipos de propriocepção sofrem adaptação muito lentamente, enquanto outros tipos de sensação são muito rapidamente amortecidos. O tempo de adaptação é, sem dúvida, determinado pelo significado fisiológico da sensação. Por exemplo, a sensação dolorosa sempre resulta de um processo tecidual nocivo. Enquanto o processo estiver em evolução, haverá risco para o tecido, sendo importante que o animal seja “avisado” dessa evolução.

Em função do seu tempo de adaptação, os receptores podem ser classificados em tônicos e fásicos.

Os **receptores tônicos** são os de *adaptação lenta* (horas), isto é, eles transmitem impulsos para o cérebro por todo ou quase todo o tempo em que o estímulo estiver presente. Assim, o cérebro permanece “informado” sobre a situação do corpo e sua relação com o meio ambiente, por um longo tempo. Além dos receptores de dor, outros exemplos de receptores tônicos são os discos de Merkel e os fusos musculares.

Os **receptores fásicos** são os de *adaptação rápida*, reagindo fortemente no início do estímulo e a qualquer alteração de intensidade deste, mas logo sua resposta diminui. Um exemplo de receptor fásico é o corpúsculo de Paccini, no qual uma pressão súbita aplicada sobre a pele provoca o seu disparo, mas esse efeito se extingue em alguns milissegundos, mesmo que a pressão seja mantida. No entanto, quando a pressão é liberada, o receptor fica, imediatamente, apto para responder a uma nova estimulação.

Classificações dos Receptores

Existe uma classificação geral que agrupa todos receptores sensoriais, sejam somestésicos ou especiais, em função da localização dos mesmos. Segundo esta classificação, há *exteroceptores*, *proprioceptores* e *visceroceptores*.

Os **exteroceptores** são aqueles encontrados normalmente na pele, relacionando o ser com o mundo exterior. São sensíveis a estímulos, tais como o tato, a pressão tecidual, a luz, o som e a variação de temperatura (calor e frio) e os estímulos nocivos externos.

Os **proprioceptores** são receptores localizados ao nível dos músculos, tendões e articulações, que informam ao SNC sobre o estado dinâmico do sistema músculo-articular. Esses receptores captam informações referentes ao comprimento dos músculos, tensão nos tendões, angulação das articulações e pressão profunda, dados importantes para a manutenção do equilíbrio, da postura, e para o desenvolvimento da coordenação dos movimentos, bem como para a orientação espacial do corpo.

Os **visceroceptores** são receptores localizados nos órgãos internos, associados a sensações do tipo dor e distensão viscerais, pressão de O_2 , calor do sangue etc.

Uma outra classificação geral agrupa em cinco classes todos os receptores sensoriais, segundo a forma de energia à

qual respondem. Dessa forma, existem: mecanorreceptores, termorreceptores, nocirreceptores, quimiorreceptores e receptores magnéticos.

MECANORRECEPTORES

São receptores sensíveis à deformação mecânica dos tecidos. Dentro desta classe há receptores somestésicos e especiais (como o caso dos receptores auditivos). Por constituírem uma classe muito grande, os mecanorreceptores podem ser divididos em grupos, de acordo com a modalidade sensitiva. Dessa forma, temos os receptores de sensibilidade tátil tecidual cutânea, sensibilidade tecidual profunda (receptores de tato, pressão, vibração etc.), audição, equilíbrio corporal, sensibilidade muscular e articular, e pressão arterial. A seguir, faremos uma breve descrição de cada um desses tipos.

Receptores de Sensibilidade Tátil Cutânea. São receptores somestésicos encontrados na superfície corporal que captam informações cutâneas táteis, de pressão e vibração. Apresentam morfologia bastante variada. São exemplos de receptores desta categoria: terminações nervosas livres, terminações nervosas de Ruffini, corpúsculo de Meissner e disco de Merkel.

Receptores de Sensibilidade Tecidual Profunda. São receptores somestésicos localizados nas camadas mais profundas da pele, nas cápsulas e ligamentos articulares e são estimulados a partir da deformação tecidual. Estão envolvidos com a sensação de pressão e vibração profundas, sendo morfologicamente bastante variados. Os receptores articulares informam continuamente ao SNC sobre a angulação e a velocidade dos movimentos da articulação, estando relacionados com a propriocepção consciente e inconsciente. São exemplos deste tipo de receptores: terminações nervosas livres, corpúsculo de Paccini, terminações nervosas de Ruffini etc.

A Fig. 6.1 mostra alguns receptores de sensibilidade cutânea e tecidual profunda. É importante observar a variedade

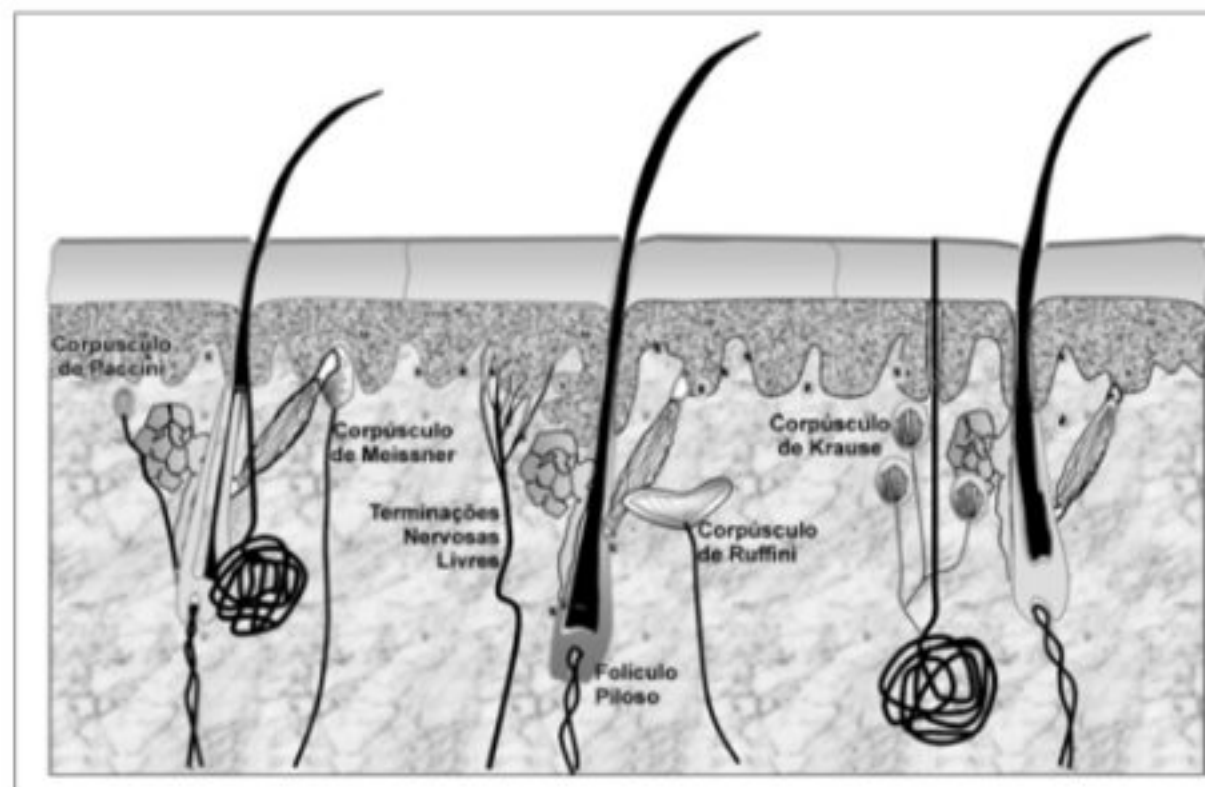


FIG. 6.1 Receptores de sensibilidade cutânea e tecidual profunda: corpúsculo de Paccini, corpúsculo de Meissner, terminações de Ruffini, terminações nervosas livres e bulbos de Krause.

morfológica desses receptores. As terminações nervosas livres se distribuem por toda a pele, enquanto os receptores encapsulados (como os corpúsculos de Paccini e Meissner) se concentram em regiões de sensibilidade tátil mais fina, tais como as extremidades dos dedos, lábios, genitália externa e áreas de transição entre pele e membranas mucosas.

Vários tipos de classificação são propostos para essas duas classes de mecanorreceptores (de sensibilidade tátil cutânea e profunda). Segundo uma classificação que considera especialmente a morfologia e o tempo de adaptação, os receptores de sensibilidade cutânea e profunda são divididos em quatro tipos. Os receptores do **tipo I** são corpúsculos ovóides encapsulados e se adaptam aos estímulos de forma lenta. Neste tipo estão incluídos as terminações de Ruffini, as terminações de Golgi-Mazzoni e os corpúsculos de Meissner. Os receptores do **tipo II** são alongados, de formato cônico e de adaptação rápida, e incluem os corpúsculos de Paccini e os Krause. Os do **tipo III** são fusiformes e de adaptação lenta, incluindo as terminações de Golgi e os corpúsculos de Golgi-Mazzoni. Os do **tipo IV** são terminações pouco diferenciadas, consistindo em filamentos nervosos amielínicos, que se formam por ramificação de uma fibra nervosa. São as terminações nervosas livres e terminações eferentes amielínicas (responsáveis pela inervação vasomotora).

Receptores Auditivos. Estes não são receptores somestésicos, e sim, receptores relacionados com um dos sentidos chamados de especiais. São células alojadas dentro da *cóclea* (na orelha interna), altamente especializadas, para detectar vibrações na faixa de frequência das ondas de pressão sonora. A faixa de frequências audíveis varia consideravelmente segundo as necessidades e a conduta de cada espécie animal.

A Fig. 6.2 mostra as estruturas localizadas na orelha interna: a cóclea e o aparelho vestibular. A *cóclea* tem a forma de caracol (*cóclea* significa caracol), sendo um tubo enrolado, preenchido por um líquido que é chamado de *endolinfa*. As células receptoras de som ficam situadas em determinados

pontos da parede desse tubo. São células ciliadas, cujos cílios ficam voltados para a luz do tubo.

As células ciliadas são receptores incluídos entre os mecanorreceptores, porque todo o processamento da informação sonora, desde a membrana timpânica até a transdução nas células ciliadas, é mecânico. O impacto das ondas sonoras na membrana timpânica produz vibrações, que se propagam através da cadeia ossicular da orelha média (martelo, bigorna e estribo), e se transformam em ondas mecânicas que se propagam pela endolinfa. Essas ondas movimentam os cílios das células ciliadas, e esse movimento é “transduzido” para potenciais de ação.

Receptores Relacionados com o Equilíbrio. São os receptores vestibulares localizados dentro dos canais semicirculares do *vestíbulo* ou *labirinto* da orelha interna (Fig. 6.2). Esses canais são preenchidos, como a cóclea auditiva, por endolinfa. Nas paredes desses canais são encontradas células receptoras ciliadas, similares às do sistema receptor auditivo. A movimentação da cabeça e/ou do corpo causa perturbação na endolinfa, cuja aceleração sensibiliza as células ciliadas. Com base nessa informação, o SNC produz a resposta motora responsável pela manutenção do equilíbrio do corpo.

Receptores Musculares e Articulares. São receptores somestésicos especializados na detecção dos movimentos, gerando informações que são usadas em prol da coordenação dos movimentos e do desempenho motor. São eles: o fuso muscular, o órgão tendinoso de Golgi, as terminações de Ruffini e os corpúsculos de Paccini articulares.

Receptores de Pressão Arterial. São receptores sensíveis à variação da pressão arterial e, por isto, denominados barorreceptores. São encontrados nos corpúsculos das paredes dos seios carotídeos (na artéria carótida) e aórtico (na aorta).

TERMORRECEPTORES

São receptores somestésicos sensíveis à variação de temperatura. Do ponto de vista morfológico, encontramos nesta classificação os corpúsculos de Ruffini e os bulbos de Krause. Os *corpúsculos de Ruffini* disparam principalmente para temperaturas abaixo 25°C, por isto são chamados de receptores de frio, enquanto os *bulbos de Krause* respondem a temperaturas mais altas (acima de 25°C), sendo reconhecidos como receptores de calor. Os termorreceptores são mais numerosos do que os mecanorreceptores, havendo mais receptores para frio do que para calor.

NOCIRRECEPTORES

Os nocirreceptores são *terminações nervosas livres* de fibras delgadas miélicas (fibras do tipo Aδ) e amielínicas (do tipo C), que respondem a estímulos nocivos, ou seja, relacionados com algum tipo de dano tecidual. Essas terminações são encontradas em todos os tecidos em diferentes profundidades, sendo responsáveis pela dor superficial e profunda. A estimulação desses receptores provoca a sensação dolorosa.

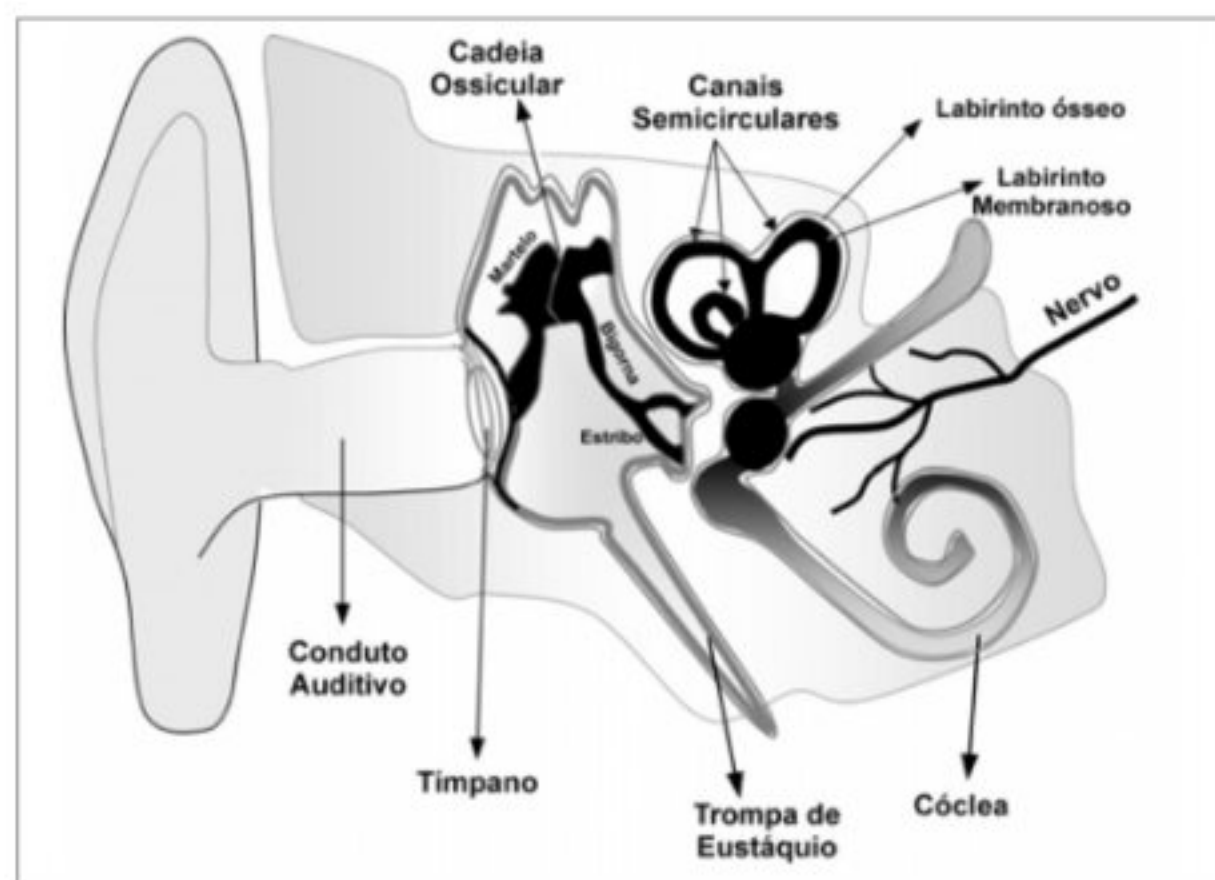


FIG. 6.2 Estruturas receptoras da orelha interna.

TABELA 6.1 Classificação e algumas características de receptores somestésicos

Classificação		Receptor	Adaptação/Estímulo
Morfológica	Expandidos	Discos de Merkel	Tônicos
		Terminações de Ruffini	
	Encapsulados	Corpúsculos de Paccini	Fásicos
		Corpúsculos de Meissner	
		Bulbos de Krause	Fásicos
	Terminações Nervosas Livres	Terminações Nervosas Livres	Fásicos
Funcional	Mecanorreceptores	Discos de Merkel	Tato
		Corpúsculos de Meissner	Tato
		Corpúsculos de Paccini	Pressão
	Termorreceptores	Corpúsculos de Ruffini	Tensão, calor
		Bulbos de Krause	Frio
	Nocirreceptores	Terminações Nervosas Livres	Dor, principalmente

A Tabela 6.1 mostra a classificação morfológica e funcional e as principais características dos receptores somestésicos.

RECEPTORES ELETROMAGNÉTICOS

Os receptores eletromagnéticos, ou fotorreceptores, são células sensoriais encontradas na retina, responsáveis pelo sentido da visão, não sendo, portanto, receptores somestésicos, e sim, relacionados com um dos sentidos chamados de especiais. São células sensíveis à radiação eletromagnética na faixa espectral da luz visível, cujos comprimentos de onda variam de 770 nm (luz vermelha) a 380 nm (luz violeta). A

retina constitui a camada interna do bulbo do olho, onde há uma complexa rede contendo muitas camadas de fibras nervosas e células fotorreceptoras. Há dois tipos celulares retinianos sensíveis à luz: os *cones* e os *bastonetes*. A Fig. 6.3 mostra um esquema simplificado da disposição desses receptores dentro da complexa organização da retina. Os cones e bastonetes realizam a transdução dos estímulos e as demais células trabalham no processamento preliminar dos sinais que serão transformados em imagens no SNC. Os cones são as células responsáveis pela visão colorida.

QUIMIORRECEPTORES

São receptores que monitoram as concentrações dos gases e substâncias químicas dissolvidas nos líquidos corporais e no sangue. São relacionados com as sensações de gustação e olfato, com a regulação do oxigênio arterial e da osmolaridade do sangue.

A **gustação** e o **olfato** são sentidos especiais. Os receptores gustativos são excitados por substâncias químicas existentes nos alimentos, enquanto os receptores olfativos são excitados por substâncias químicas dispersas no ar. Entretanto, esses dois sentidos trabalham em conjunto na percepção dos sabores. Os centros cerebrais do olfato e gustativo se interconectam e integram as informações sensoriais da língua e do nariz, gerando a sensação do *paladar*. A Fig. 6.4 mostra uma representação dos receptores gustativos e olfativos.

As **papilas gustativas** são os receptores da gustação. São constituídas por várias células epiteliais dispostas em torno de um poro central que se projeta para a superfície da língua. As células gustativas apresentam *microvilosidades*, prolongamentos finos que se projetam para a cavidade oral. Essas microvilosidades funcionam como uma extensão da mem-

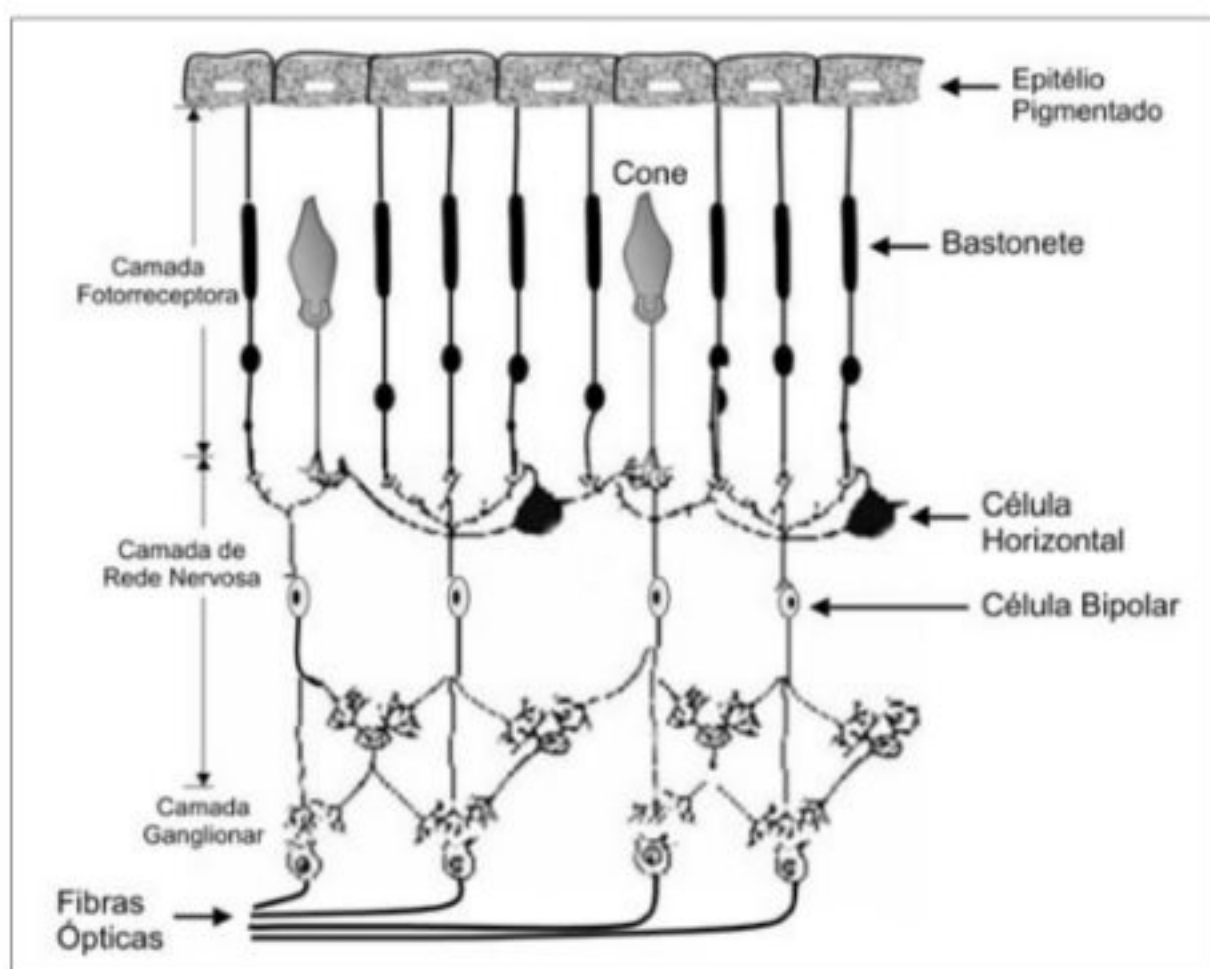


FIG. 6.3 Receptores da retina.

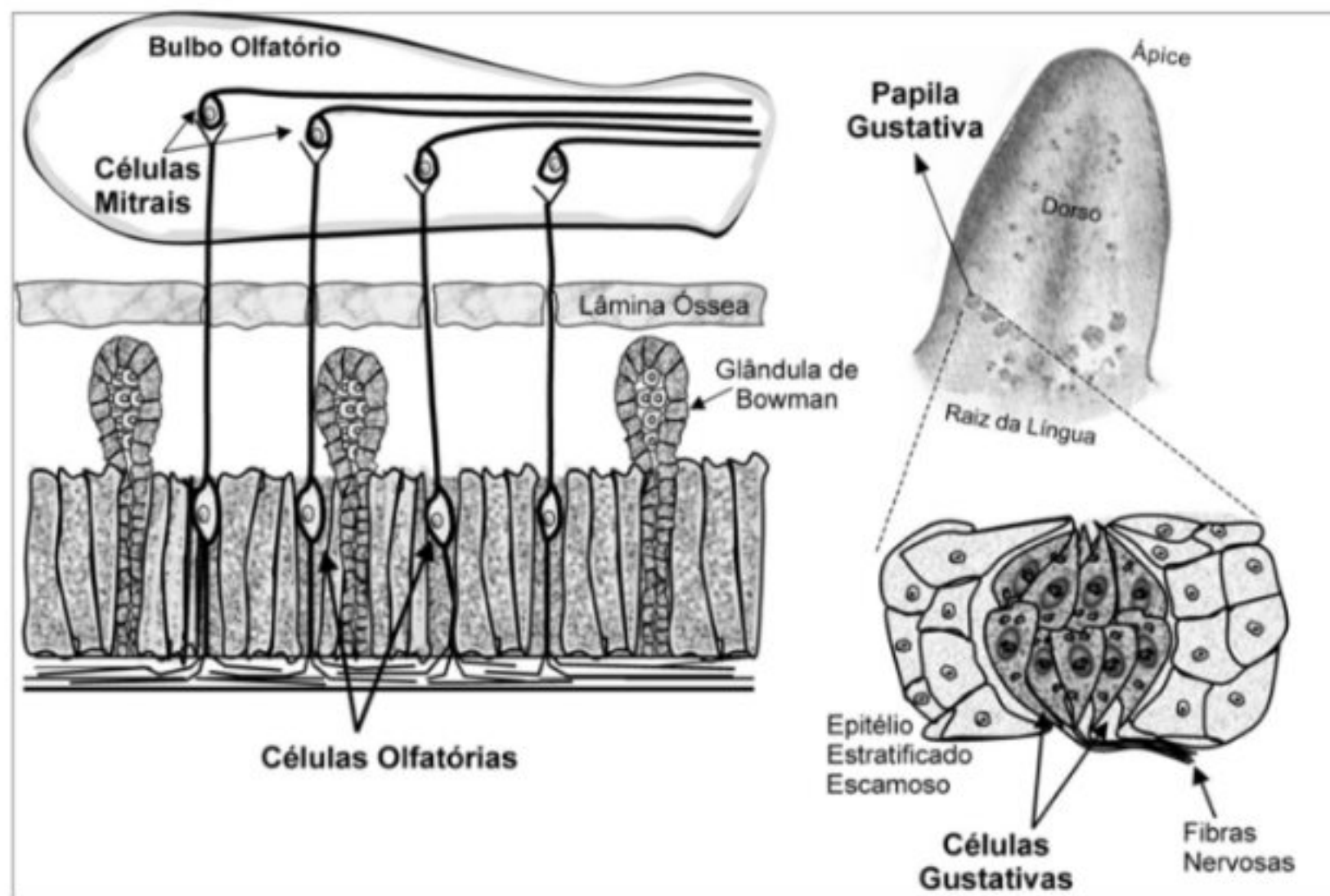


FIG. 6.4 Receptores químicos especiais: olfativos e gustativos.

brana celular, resultando em aumento da área para captação de estímulos. Existem quatro tipos morfológicos de papila: as *fungiformes*, as *foliáceas*, as *circunvaladas* e as *filiformes*.

Os **receptores olfativos** são neurônios alojados na mucosa nasal, cujos dendritos possuem prolongamentos sensíveis, que se projetam para cavidade nasal, mergulhando na camada de muco que recobre as paredes desta cavidade. Os gases e as substâncias voláteis e lipossolúveis que se desprendem das diversas substâncias, ao serem inspirados, entram nas fossas nasais e se dissolvem no muco que impregna a mucosa, atingindo esses prolongamentos dendríticos. Os axônios dos neurônios da mucosa nasal alcançam o *bulbo olfatório*, onde fazem sinapses, principalmente, com as *células mitrais* (semelhantes morfológicamente à mitra de um bispo). Os *bulbos olfatórios* são estruturas que pertencem ao SNC, correspondendo a evaginações do telencéfalo. Os potenciais de ação aí gerados seguem para o SNC através dos tratos olfatórios alcançando o córtex olfatório, no unco (Fig. 5.4, Cap. 5). O olfato humano é bem reduzido em relação ao de outras espécies de mamíferos. A mucosa nasal humana contém cerca de 20 milhões de células sensoriais, enquanto a de um cachorro tem mais de 100 milhões.

Os **quimiorreceptores que aferem as taxas de O_2 e CO_2 sanguíneos** ficam localizados principalmente no bulbo encefálico (na formação reticular) e nos corpúsculos carotídeos e aórticos, que são grânulos situados nas paredes dos seios das artérias carótida e aorta. No hipotálamo são encontrados receptores sensíveis a variações de glicose, aminoácidos e ácidos graxos no sangue.

Estrutura do Tegumento e Receptores

Toda a superfície do corpo humano é revestida pelo tegumento, mais conhecido como pele, que é formado por duas

camadas teciduais distintas, que se justapõem: a epiderme e a derme. A Fig. 6.5 mostra as camadas que compõem a pele e suas estruturas típicas.

A **epiderme** é a camada mais delgada e não-vascularizada da pele. Os nutrientes e o oxigênio chegam à epiderme por difusão, a partir dos vasos sanguíneos da derme. A epiderme é formada por um epitélio estratificado, constituído por cinco subcamadas justapostas: a *basal*, a *espinhosa*, a *granular*, a *clara* e a *córnea*. A subcamada mais profunda da epiderme apresenta um **epitélio germinativo**, onde se encontram células germinativas em contínuo processo de multiplicação. As células novas oriundas dessa multiplicação deslocam as mais velhas para cima, em direção à superfície da pele. Neste

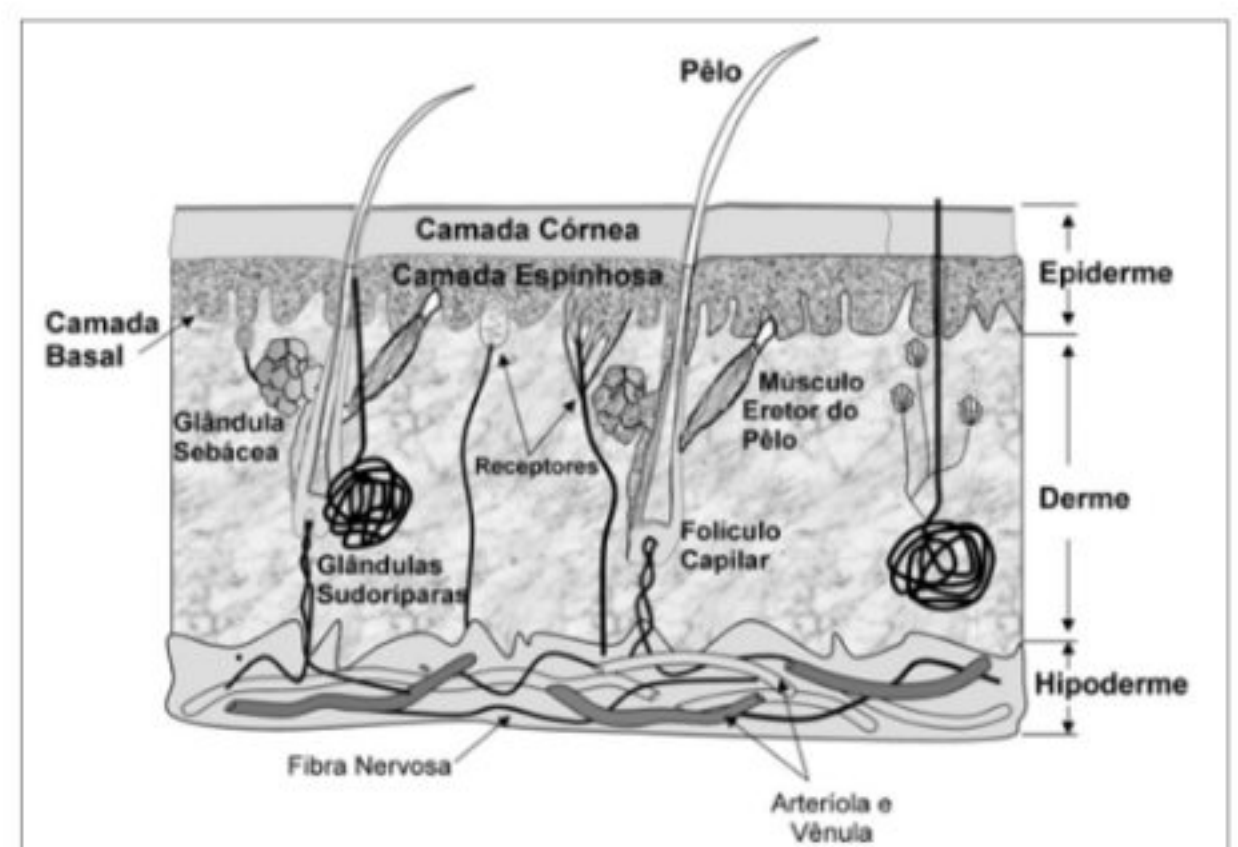


FIG. 6.5 Estrutura do tegumento ou pele. Duas camadas teciduais distintas se justapõem: a epiderme e a derme. A epiderme é a camada mais delgada e não-vascularizada. Os vasos sanguíneos, linfáticos e as fibras nervosas estão presentes na derme.

caminho, as células vão amadurecendo, tornam-se achatadas e passam a sintetizar e depositar dentro de si uma proteína resistente e impermeável, a **queratina**. Já na superfície, essas células repletas de queratina morrem e constituem um revestimento impermeável à água e resistente ao atrito, denominado **camada queratinizada** ou **córnea**.

A **derme** é constituída por tecido conjuntivo e pode ser dividida em três subcamadas: a derme papilar, a derme propriamente dita e a hipoderme. A **derme papilar** é localizada imediatamente abaixo da epiderme. A **derme propriamente dita** é a subcamada intermediária e é formada por tecido conjuntivo relativamente denso. A **hipoderme** é a camada mais profunda da derme, sendo constituída por um tecido conjuntivo com numerosas células adiposas, que se intercalam entre fibras nervosas, vasos sanguíneos e células conjuntivas. A função da hipoderme é de fazer reserva calórica (pelas células adiposas) e conferir proteção térmica e mecânica (amortecimento de choques) ao tegumento. É muito vascularizada, apresentando grande quantidade de pequenas veias e arteríolas, que alimentam e suprem de oxigênio todas as células da pele.

Tanto a superfície cutânea quanto a mucosa são providas de receptores capazes de captar estímulos mecânicos, térmicos e dolorosos. Nas regiões cobertas de pêlo, existem, entre outros receptores, terminações nervosas específicas que se conectam com os **folículos pilosos**. Como mostra a Fig. 6.5, essas terminações envolvem o folículo para poderem captar as deformações mecânicas do pêlo. Em cada pêlo do corpo se insere um músculo, chamado músculo piloerector, cuja contração reflexa provoca a piloereção.

Os **corpúsculos de Paccini** ficam ao nível da hipoderme (Fig. 6.1), sendo especialmente numerosos nas palmas das mãos, plantas dos pés e órgãos genitais, mas são encontrados também nas cápsulas articulares e no tecido conjuntivo próximo às articulações e tendões. Ao microscópio, têm a forma de bulbos brancos de 2 a 4 mm de diâmetro, presos à extremidade de uma fibra nervosa. Captam especialmente estímulos **táteis de pressão e vibração**, sendo um dos receptores responsáveis pela **sensação epicrítica** (sensação fina e discriminativa). Nas articulações, são sensíveis às variações na velocidade dos movimentos articulares.

Os **corpúsculos de Meissner** são receptores localizados sob a epiderme, freqüentes na pele glabra, sendo numerosos nas palmas das mãos, plantas dos pés, lábios, ponta da língua, face anterior do antebraço, extremidade das pálpebras, mamilos e genitália externa. São pequenos corpos ovais, constituídos por lâminas envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo, tendo em seu interior uma fibra nervosa. São receptores de **tato leve**, estando, também, relacionados com a **sensação epicrítica**.

Os **discos de Merkel** são pequenos discos acoplados em uma célula especializada, que se fixa às células epidérmicas por um prolongamento de seu protoplasma. Os movimentos de pressão e tração sobre a epiderme estimulam esses discos,

que são receptores de **sensibilidade tátil e de pressão** grossas.

As **terminações de Ruffini** ficam localizadas profundamente na derme e nas camadas superficiais das cápsulas articulares. São ovais e consistem em uma placa de tecido conjuntivo, em cujo interior as fibras nervosas dividem-se em numerosos ramos e terminam em botões. Nas articulações, aferem a **posição articular estática**, além de mudanças na pressão intra-articular, variações na direção, amplitude e velocidade dos movimentos das articulações. No tegumento, funcionam como **sensores de calor**.

As **terminações nervosas livres** são prolongamentos nervosos que resultam da intensa ramificação de uma fibra nervosa. As extremidades dos ramos se alargam e são altamente especializadas para captar diferentes estímulos. Localizam-se na parte mais profunda da epiderme, nos bulbos dos pêlos, ao redor das glândulas sudoríparas, nas mucosas etc. Funcionam como receptores para estímulos mecânicos, térmicos e especialmente para os que causam dor e prurido (coceira).

Os **bulbos de Krause** são terminações nervosas em forma de clava (Fig. 6.1) encontradas na derme, nos limites da pele com mucosas e em mucosas (p. ex., ao redor dos lábios, na mucosa da língua e na genitália). São receptores sensíveis a temperaturas baixas e, por isto, chamados de **receptores de frio**.

Transdução dos Estímulos

Como já mencionado anteriormente, cada tipo de receptor responde a um tipo específico de estímulo. Isto se deve às suas características morfológicas e biofísicas. De uma forma geral, os mecanismos de transdução envolvem algum tipo de alteração na membrana da fibra nervosa localizada no interior do receptor.

Como toda membrana biológica, a membrana do receptor apresenta um potencial elétrico de repouso, num valor que lhe é característico. A transdução começa com o efeito imediato do estímulo sobre o receptor, que é normalmente a mudança do seu potencial elétrico de membrana, gerando um potencial chamado de **potencial receptor** (PR).

O potencial receptor é a variação do potencial de membrana do receptor ocasionada pelo estímulo.

Diferentes mecanismos são responsáveis pela geração de PR nos diversos receptores, na dependência do tipo de energia de estimulação.

A deformação de **mecanorreceptor** causada pela ação do estímulo mecânico provoca a distensão da sua membrana, que, por sua vez, causa a abertura de poros iônicos. Em um **termorreceptor**, a modificação da temperatura do receptor altera a permeabilidade da sua membrana, e o efeito químico da ação das substâncias em um **quimiorreceptor** abre poros

iônicos na membrana. Nos receptores **eletromagnéticos**, uma alteração no caráter das membranas das células fotossensíveis surge em resposta à ação das ondas eletromagnéticas. Todas essas mudanças, que são observadas nas membranas dos receptores, terminam com o surgimento de fluxos iônicos e a geração de potenciais receptores.

O estabelecimento do PR provoca a *mudança no potencial de repouso da fibra nervosa associada ao receptor*, variação esta que é chamada de **potencial gerador** (PG). O potencial de ação é deflagrado exclusivamente quando o PG atinge o limiar de excitação da fibra nervosa.

O potencial gerador é a variação do potencial da membrana da fibra nervosa, gerada pelo aparecimento do potencial receptor.

É importante observar que, quando o receptor sensorial é a própria terminação nervosa, como no caso da terminação nervosa livre, o PG é o próprio PR, mas se o receptor é encapsulado, apresentando células especializadas além da fibra nervosa, o PR e o PG são distintos.

Um dos receptores mais estudados é o corpúsculo de Paccini, sendo ele, por isto, sempre tomado como exemplo em descrições de mecanismo de transdução. O *receptor de Paccini* é uma estrutura encapsulada com a forma de bulbo, dividido internamente em compartimentos concêntricos separados por membranas, com o aspecto de uma “cebola”. A Fig. 6.6 esquematiza o mecanismo de transdução neste receptor. A compressão do receptor de Paccini deforma a superfície do mesmo. Essa deformação se traduz em alteração do fluxo iônico através das membranas que formam a estrutura do receptor, alterando o potencial transmembranar e gerando o PR. O processo de movimentação iônica se aprofunda, alcançando a fibra nervosa, no centro do receptor. Esse PR dá formação ao PG, que é o resultado da alteração da perme-

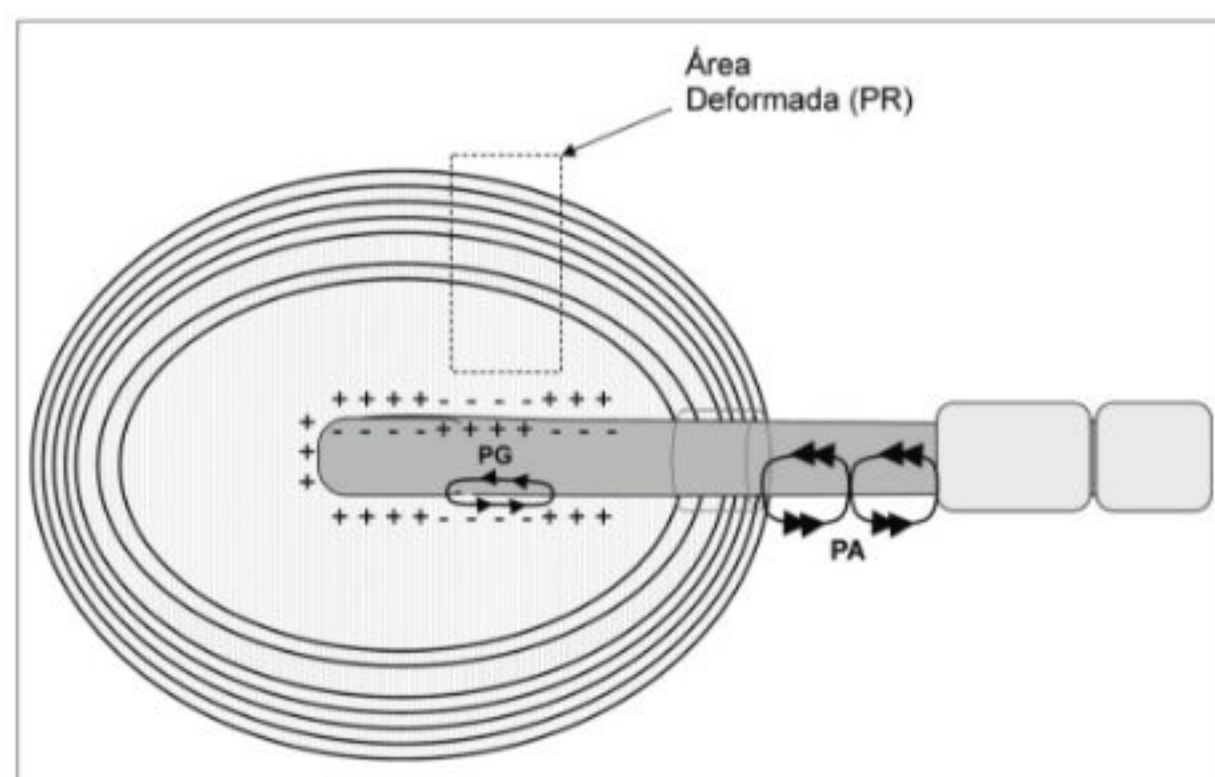


FIG. 6.6 Transdução dos estímulos num corpúsculo de Paccini. Este fenômeno envolve a geração de um potencial receptor, que por sua vez gera o potencial gerador. Este, quando alcança o limiar da fibra nervosa, dispara um potencial de ação que se propaga na fibra nervosa em direção ao SNC.

abilidade da membrana da fibra nervosa. Se a amplitude do PG alcançar o nível do limiar de disparo da fibra nervosa, é então deflagrado um potencial de ação, que se propaga em direção ao SNC.

INTERPRETAÇÃO PSÍQUICA DAS SENSACIONES

Como pode ser entendido a partir do exposto anteriormente, a transdução é um processo de “digitalização da informação”, já que a intensidade do estímulo, o tempo e o ritmo com que ele é aplicado ao receptor são transformados em uma seqüência de pulsos de mesma amplitude. Toda informação do estímulo é convertida para o código do sistema nervoso, que se baseia em dois fatores: o ritmo de disparo de potenciais de ação de cada receptor e o número de receptores que estão sendo estimulados, que é traduzido pelo número de fibras ativadas.

Intensidade do Estímulo

A interpretação da intensidade do estímulo é o resultado de um complexo processo de análise da freqüência do sinal que chega ao córtex através de cada fibra, além do número de fibras ativadas. Quando os potenciais de ação chegam ao seu destino, após a propagação pela fibra nervosa, imediatamente se inicia o processo de decodificação, que transforma os referidos potenciais em informação sensorial.

Análise da Freqüência. De acordo com *Weber Fechner*, os receptores, de uma forma geral, respondem aos estímulos dentro de uma relação logarítmica. Isto significa que para um indivíduo perceber um aumento equivalente ao dobro de um dado estímulo, é necessário que a energia deste seja aumentada quase 10 vezes. Essa relação logarítmica entre o estímulo e a resposta do receptor é chamada de *lei de Weber-Fechner*. Assim, a discriminação da intensidade é uma função relativa, e não uma função absoluta.

Segundo a lei de Weber-Fechner, o efeito produzido num receptor pelo estímulo é proporcional ao logaritmo da energia do mesmo.

Análise do Número de Receptores Estimulados e o Campo Receptor. A estimulação de uma zona da pele sensibiliza uma determinada população de receptores, que proverá impulsos para o SNC. O número de receptores estimulados vai depender da intensidade do estímulo, bem como da extensão da área estimulada. Assim, a análise deste número vai permitir a percepção dessas duas grandezas: a intensidade e a área de estímulo.

Cada receptor possui um **campo receptor**, que é a área por onde se estende o seu domínio de aferição. Os receptores de campos estreitos são aqueles que contribuem efetivamente para a sensibilidade mais fina. Em geral, na região onde há receptores de pequeno campo, eles aparecem em grande número, o que a torna bastante sensível. Assim, a mínima

movimentação de um objeto estimulador de pequena dimensão (ponta de uma agulha, por exemplo) sobre essa região é prontamente notada, pois quando o objeto sai do campo de um receptor, ele entra imediatamente no campo de outro.

Modalidades da Sensação

Chamamos de **modalidade sensitiva** a cada um dos tipos de sensação: dor, gustação, som, tato etc. A distinção psíquica entre as diversas modalidades sensitivas se faz ao nível do córtex cerebral, já que cada trato nervoso termina em um ponto específico do cérebro e cada fibra nervosa está associada a um tipo de receptor. De fato, há áreas específicas para a detecção de cada uma das diferentes modalidades de sensação e receptores específicos para cada modalidade de estímulo.

VIAS SOMESTÉSICAS

Como já mencionado no Cap. 5, uma das funções da substância branca do sistema nervoso segmentar é servir de caminho de condução, para conectar o cérebro e o restante do corpo. Os sinais sensoriais gerados nos receptores alcançam o sistema segmentar através das raízes nervosas. Há fibras sensitivas que penetram pela medula – são as relacionadas com as sensações do tronco, membros e parte posterior da cabeça – e outras que entram pelo tronco encefálico – relacionadas com as sensações especiais (audição, gustação, olfato) e as somestésicas da superfície e das cavidades da face.

Das fibras que entram na medula, algumas terminam, imediatamente após sua entrada, na substância cinzenta da medula, onde elas fazem sinapses, passando a informação para um segundo neurônio ou neurônio secundário, cujo axônio vai compor um trato ascendente. Outras fibras que penetram pela raiz dorsal não terminam na medula, mas seguem pelo funículo posterior até o tronco encefálico, surgindo somente a partir daí o neurônio secundário. Esses neurônios secundários, sejam oriundos da medula ou do tronco encefálico, atingem o *tálamo*, onde fazem sinapses, surgindo aí os neurônios sensitivos terciários. Ao trajeto formado por essa sequência formada por esses três neurônios chamamos de **via**. Assim, o caminho, ou a via, até o córtex cerebral envolve no mínimo três neurônios, podendo ocorrer múltiplas sinapses em cada ponto intermediário, onde surge o segundo ou o terceiro neurônio. Quanto maior o número de sinapses numa via, maior será o retardo entre a entrada da informação e a resposta. Esse tempo de retardo é chamado de *retardo sináptico*, que é normalmente em torno de 0,5 ms.

Na substância branca da medula são encontradas três importantes vias somestésicas: a via do sistema dorsal, a via espino-talâmica ântero-lateral, e a via espino-cerebelar. Já na substância cinzenta da medula estão os diversos circuitos neuronais responsáveis pela integração das funções sensório-motoras ao nível medular.

Rexed, estudioso do tecido da medula espinal, dividiu a substância cinzenta em 10 lâminas de acordo com a morfologia e a bioquímica das células lá encontradas, além das suas conexões de projeção supra-segmentares. Na Fig 6.7 é

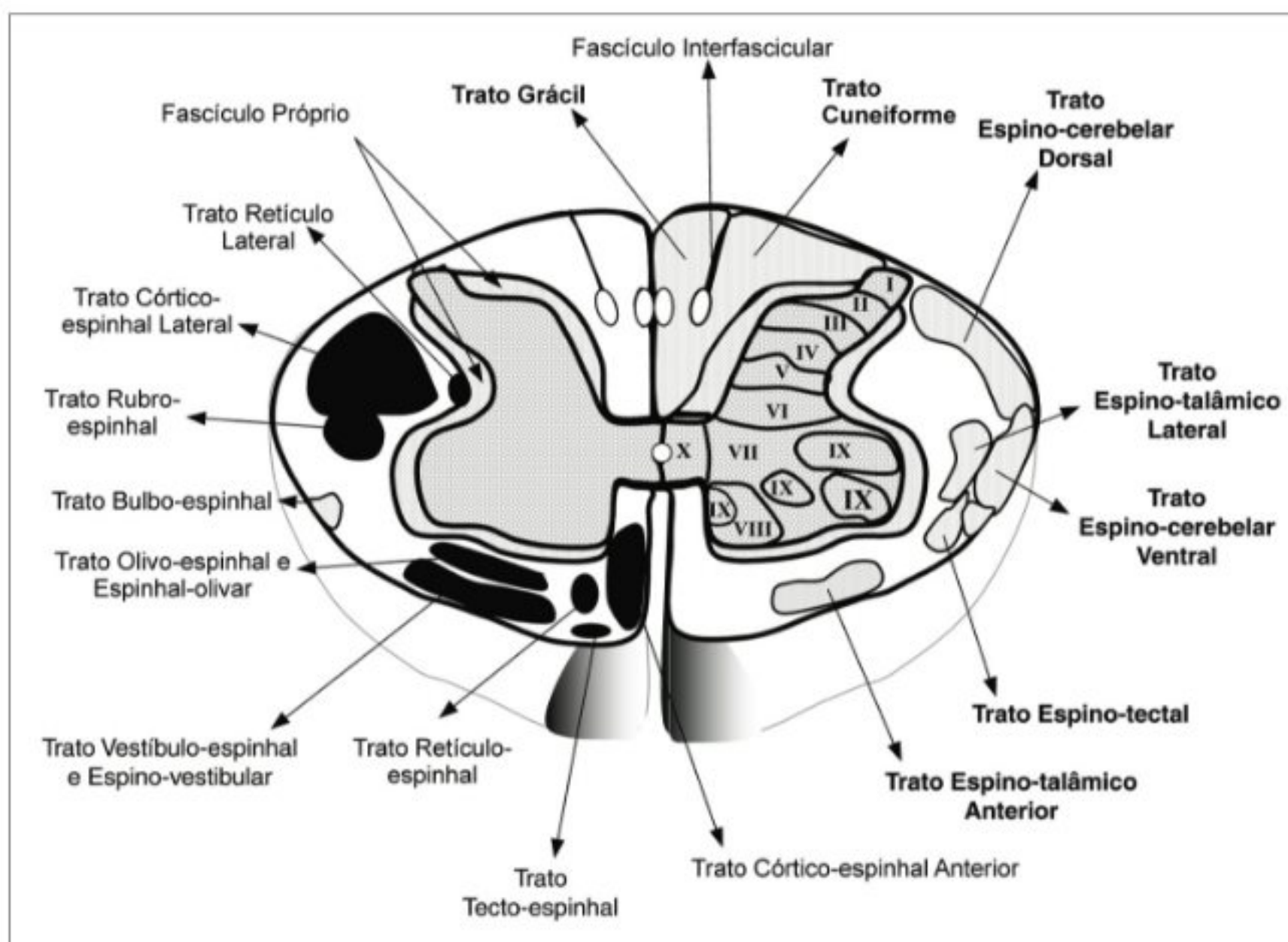


FIG. 6.7 Secção transversal da medula espinal, mostrando os principais tratos ascendentes (à direita) e descendentes (à esquerda) da substância branca e a laminação de Rexed da substância cinzenta.

mostrado um corte transversal da medula, evidenciando os principais tratos ascendentes e descendentes da substância branca e a laminação de Rexed da substância cinzenta. As lâminas de I a IV de Rexed formam a maior parte da coluna posterior da substância cinzenta e constituem uma área receptora onde terminam os neurônios de uma parte das fibras que penetram pelas raízes dorsais.

A lâmina I corresponde ao núcleo pósteromarginal e a II à substância gelatinosa de Rolando. Nas lâminas III e IV encontra-se a maioria dos núcleos sensitivos. As lâminas que formam a região intermédia e a anterior, de V a X, estão relacionadas com a atividade motora e a integração da informação motora somática para a resposta reflexa medular.

Via Dorsal da Medula ou Via Epicrítica

A Fig. 6.8a mostra todo o percurso da via dorsal da medula. Nesta, a maior parte dos sinais transmitidos tem origem nos receptores táteis especializados. Ao chegar à medula espinhal, cada fibra se abre em dois ramos. Um destes termina na própria substância cinzenta de entrada, sendo responsável pela atividade medular local e por respostas reflexas medulares. O outro ramo se dirige para cima, passando para o funículo

posterior da medula, compondo um dos dois tratos ascendentes deste funículo: **trato grácil** e **trato cuneiforme**.

Os tratos grácil e cuneiforme ascendem pelo funículo posterior terminando nos núcleos de mesmos nomes: **núcleo grácil** e **núcleo cuneiforme**, localizados na parte posterior do bulbo. Desses núcleos saem as fibras dos neurônios secundários dessa via, que cruzam na parte anterior do bulbo, dando formação ao feixe chamado **lemnisco medial**. Este ascende até o tálamo, terminando no **complexo ventrobasal do tálamo**, mais precisamente, no núcleo ventral pósterolateral (Fig. 5.9). Aí, os neurônios fazem sinapses, dando origem aos neurônios terciários da via, que termina no **córtex pós-central**, mais precisamente nas **áreas 1, 2 e 3 de Brodmann**. Assim, o primeiro neurônio (ou neurônio de primeira ordem) dessa via se estende desde o receptor até o bulbo, o segundo começa no bulbo e termina no tálamo e o terceiro começa no tálamo e termina no giro pós-central.

Funcionalmente, não existe diferença entre os fascículos grácil e cuneiforme, sendo o funículo posterior da medula condutor de impulsos relacionados com tato discriminativo ou epicrítico, sensibilidade vibratória e propriocepção consciente. A diferença fundamental entre o grácil e cuneiforme é que o primeiro leva a sensibilidade das regiões mais baixas

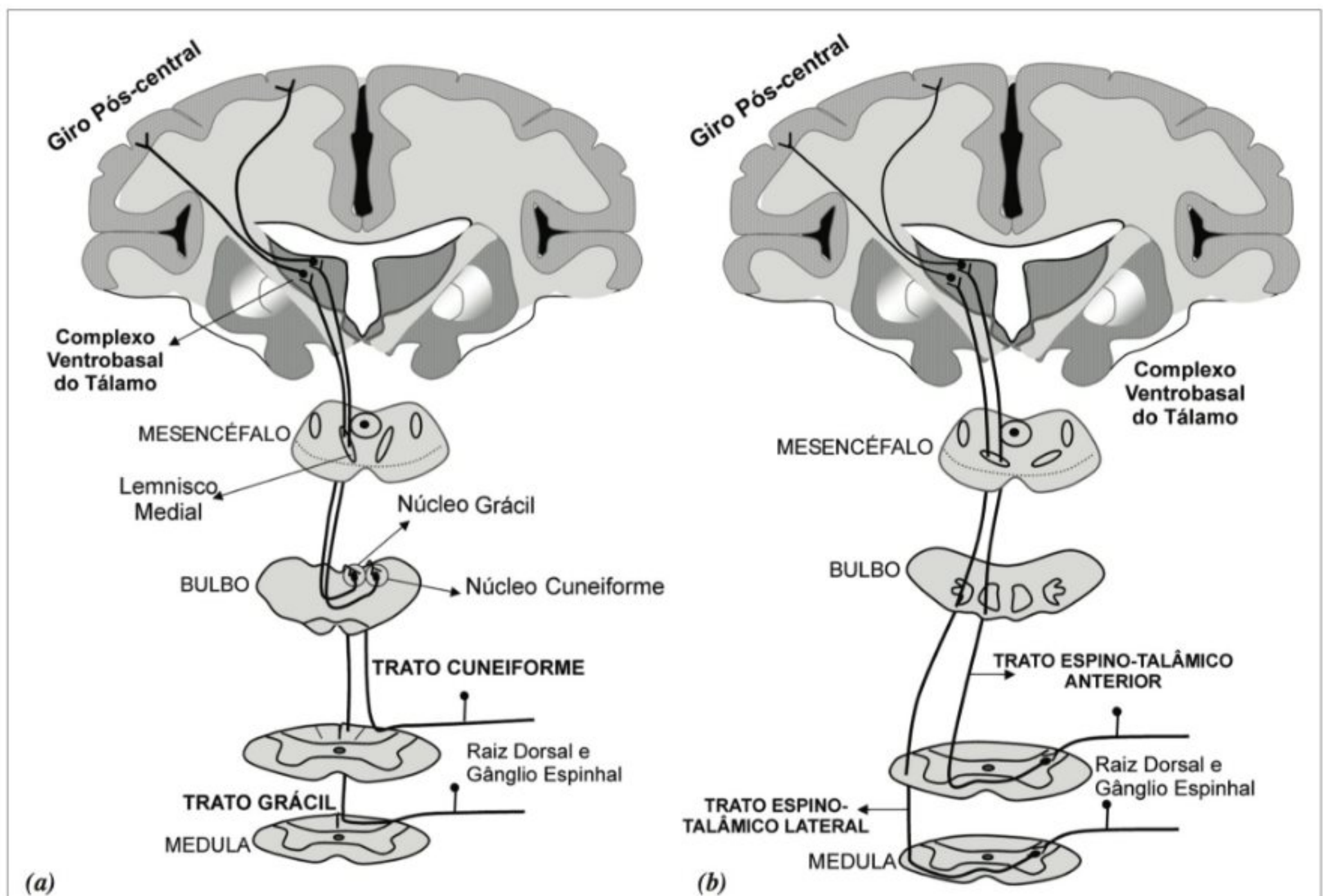


FIG. 6.8 (a) Via do sistema dorsal da medula, tratos grácil e cuneiforme, para transmissão dos sinais relacionados com a sensibilidade tátil epicrítica. (b) Vias espinho-talâmicas: anterior, para transmissão de sinais táteis grosseiros; e lateral, para dor e temperatura.

do corpo, especialmente dos membros inferiores, enquanto o trato cuneiforme tem sob sua aferência a parte superior do tronco corporal e membros superiores.

O **tato discriminativo** permite localizar e descrever a qualidade da superfície de um objeto em seus mínimos detalhes; por isto, essa via também é chamada de via epicrítica. Está relacionada com a capacidade humana de descrever objetos e diferenciar a textura de diferentes superfícies (p. ex., diferenciar madeira de fórmica) pelo tato. É uma via bem desenvolvida nos primatas, principalmente no homem, sendo muito pobre ou inexistente em outros mamíferos.

Os tratos grácil e cuneiforme formam a via epicrítica e estão relacionados com sensações altamente discriminativas.

A **sensibilidade vibratória** permite a percepção de estímulos mecânicos repetitivos. A sensibilidade proprioceptiva consciente gera a percepção da posição de qualquer parte do corpo, bem como do seu movimento (cinestesia), sem o auxílio da visão. A perda da sensibilidade vibratória é um dos sinais precoces de lesão do funículo posterior.

Via Espino-talâmica Ântero-lateral

É a via somestésica que segue pelos funículos anterior e lateral, cujo trajeto é esquematizado na Fig. 6.8b. É formada pelos **tratos espino-talâmicos**: o **anterior** (localizado no funículo anterior) ou o **lateral** (no funículo lateral), que se formam a partir de axônios de neurônios situados no corno posterior da substância cinzenta. Esses axônios cruzam o plano mediano para formar os referidos tratos, que terminam no tálamo. Nessa via, os neurônios primários são aqueles que se estendem dos receptores até a medula, onde fazem sinapse e dão origem ao neurônio secundário, que vão compor os referidos tratos. Os diâmetros desses tratos aumentam à medida que eles ascendem na medula pela constante adição de novas fibras.

O **espino-talâmico anterior** conduz informações táteis grosseiras (tato protopático). Ao contrário daquele que segue pelo funículo posterior, esse tipo de tato é pouco discriminativo e contribui de maneira grosseira para a localização da fonte do estímulo tátil, sendo este feixe relativamente mais desenvolvido nos outros mamíferos do que nos primatas.

O **espino-talâmico lateral** carrega informações oriundas dos receptores de calor, de frio e de nocirreceptores, ou seja, está relacionado com informações de temperatura e dor.

O trato espino-talâmico anterior leva informação tátil grosseira, e o lateral é relacionado com as sensações de temperatura e dor.

Via Espino-cerebelar

Esta via ascende pelos funículos laterais da medula e, como na via espino-talâmica, o seu primeiro neurônio começa no

receptor (que é um proprioceptor) e termina na medula. Os neurônios secundários vão compor os **tratos espino-cerebelares dorsal e ventral**. Terminam nos núcleos cerebelares, daí saindo os neurônios de terceira ordem que vão para córtex cerebelar. Levam ao cerebelo informações sobre intensidade e velocidade de estiramento muscular, bem como sobre tensão muscular, que são fundamentais para o equilíbrio e a coordenação motora. São informações que não alcançam o nível da consciência.

O trato **espino-cerebelar dorsal** é formado por axônios que se originam na coluna posterior da medula torácica e que ascendem pelo funículo lateral do mesmo lado. Suas fibras conduzem impulsos de propriocepção inconsciente, originados em fusos neuromusculares e órgãos neurotendinosos, e que penetram no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar inferior.

O trato **espino-cerebelar ventral** é formado por axônios que têm origem no corno posterior e na substância cinzenta intermédia. Ascendem pelo funículo lateral, do mesmo lado ou do lado oposto, e suas fibras penetram no cerebelo, principalmente pelo pedúnculo cerebelar superior. As fibras não cruzadas cruzam logo ao entrar no cerebelo, além de conduzir propriocepção vinda de receptores periféricos.

Os tratos espino-cerebelares levam ao cerebelo informações proprioceptivas inconscientes, que são fundamentais para o equilíbrio postural e a coordenação motora.

Via Trigeminal

No bulbo encefálico, a região que corresponde à coluna posterior da medula é substituída pela parte mais caudal (ou inferior) do núcleo sensorial do nervo trigêmeo (núcleo do trato espinhal do nervo trigêmeo). Este núcleo recebe informações aferentes somáticas gerais (temperatura, dor, pressão, tato e propriocepção) de quase toda a cabeça, conduzidas pelos nervos: **trigêmeo** (V par), **facial** (VII par), **glossofaríngeo** (IX par) e **vago** (X par). Entretanto, estes três últimos nervos conduzem para o núcleo trigêmeo apenas a sensibilidade geral do pavilhão auditivo e conduto auditivo externo.

A partir de cada núcleo trigêmeo, se forma um trato, o **lemnisco trigeminal**, que ascende pelo tronco encefálico, terminando no núcleo ventral pósteromedial do tálamo (Fig. 5.9). Deste surge o terceiro neurônio dessa via, que termina na região somestésica referente à cabeça, no giro pós-central (áreas 1, 2 e 3 de Brodmann).

CÓRTEX SOMESTÉSICO E AS SENSações

O **córtex somatossensorial primário ou somestésico primário** (áreas 1, 2 e 3) recebe sinais sensoriais vindos de todo corpo, e seus neurônios registram os dados contidos nesses sinais, classificando-os de acordo com a intensidade e a modalidade sensitiva. A maior parte do poder computacional do córtex cerebral é usada para integração sensório-motora.

Existe uma representação somatotópica no córtex sensitivo primário, mostrada na Fig. 5.13, que é conhecida como **homúnu-**

culo de Penfield. Segundo esta representação, partindo da porção do giro pós-central localizada no fundo da fissura sagital do cérebro e seguindo em direção da fissura lateral, o córtex se ordena em uma sequência de áreas somestésicas, que representam as seguintes partes do corpo: genitália (no fundo da fissura longitudinal), pé, perna, coxa, tronco, braço, antebraço, mão, face (incluindo a língua) e laringe. Dessa forma, todo o corpo é representado espacialmente no córtex somestésico.

A área do córtex situada imediatamente posterior à área somestésica primária é chamada de **área somestésica secundária ou de associação somestésica**, que corresponde à área 5 de Brodmann (Fig. 5.11). Nesta área se estabelece grande parte da memória das experiências sensoriais e, por isto, é o local onde inicia o reconhecimento das sensações. Tal processo depende da formação de padrões sensoriais, que passam a ser a base para esse reconhecimento. Os padrões relativos a um dado estímulo vão se aperfeiçoando com os repetidos contatos com este.

TERMINOLOGIA E SÍNDROMES SOMESTÉSICAS

Terminologia Somestésica

O termo **estesia** significa sensibilidade, sendo suas alterações quantitativas denominadas hiperestesia (aumento da sensibilidade), hipoestesia (diminuição) e anestesia (ausência de sensibilidade). A partir desses termos, outros termos ou sufixos podem ser formados, para definir modalidades específicas de sensação. A seguir, alguns desses termos que definem modalidades sensoriais específicas são citados, acompanhados dos seus respectivos significados:

Algesia – sufixo que designa a sensação dolorosa; hiperalgisia, hipoalgisia e analgesia são as suas alterações quantitativas.

Astereognosia – incapacidade de identificar os objetos pelo tato.

Barestesia – designa a sensação de pressão tecidual.

Barognosia – capacidade de discriminação de pesos.

Batiestesia – sensação da segmentação do corpo, ou seja, capacidade de perceber a localização dos **dermatômos**, que são as partes que compõem a divisão da superfície corporal em segmentos, de acordo com a inervação. Assim, o dermatomo T1 corresponde à área cutânea inervada pelo primeiro nervo espinal torácico.

Estereognosia – capacidade de identificar os objetos pelo tato.

Grafoestesia – é o reconhecimento tátil de números e letras escritos sobre a pele.

Palestesia – se refere à sensação de pressão e vibração.

Parestesia – é usado para designar a sensação de dormência.

Algumas Síndromes Somestésicas

A transecção completa (experimental ou traumática) da medula espinal abole todas as sensações (tátil, dolorosa, temperatura, pressão e localização de partes do corpo no espaço), bem como as funções motoras do segmento corporal abaixo da lesão. Já as lesões medulares incompletas causam um conjunto de sinais e sintomas, estabelecendo síndromes, e as alterações somestésicas associadas dependem do funículo afetado e da extensão da lesão. A seguir são descritas as principais alterações somestésicas de algumas dessas síndromes.

A **síndrome do cordão posterior** caracteriza-se por comprometimento dos fascículos grácil e cuneiforme do cordão posterior, sendo suas manifestações mais comuns: perda do tato epicrítico, da batiestesia ipsilateral e da estereognosia; ataxia sensitiva (incoordenação motora por deficiência sensitiva), que piora com a supressão visual (sinal de Romberg); hipopalestesia ou palestesia etc.

A **síndrome Brown-Séquard** ou síndrome hemimedular resulta de lesão do funículo lateral da medula espinal e se caracteriza por paralisia motora ipsilateral (do mesmo lado) e perda da sensibilidade dolorosa e térmica contralateral e da propriocepção ipsilateral. A sensação tátil é, em geral, preservada. Esta síndrome pode resultar de trauma ou tumores, mas há a síndrome pura de Brown-Séquard, que é rara.

A **seringomielia** ou **síndrome comissural** é uma síndrome que resulta da compressão das vias espinho-talâmicas (anterior e lateral) na região em que as suas fibras cruzam no plano mediano da medula. Uma das causas dessa síndrome é a ocorrência de um tipo de cisto de origem embrionária, que comprime o canal central da medula. O quadro inclui alterações importantes da sensibilidade: perda da sensibilidade térmica e dolorosa bilateralmente, parestesia, fraqueza ou atrofia muscular na região do corpo relativa ao segmento medular afetado.

É importante considerar que a ocorrência de distúrbios do humor, particularmente depressão, é frequente em pacientes com lesão medular. A integração precoce em programas de reabilitação e socialização, incluindo atividades esportivas, diminui a prevalência de depressão e ansiedade.

Fisiologia da Dor

De todas as sensações, a dor é a mais evidente, a mais intensamente estudada, a mais importante do ponto de vista clínico e a menos compreendida. Embora a experiência dolorosa seja um fenômeno facilmente identificável, ainda não há critérios conceituais aceitos universalmente para classificar a dor. A própria definição de dor ainda é alvo de muita discussão, pois tem sido muito influenciada pelos padrões culturais e científicos através dos tempos, assumindo formas diferentes, quando analisada sob a visão fisiológica, psicológica e filosófica.

Uma das dificuldades de se entender a dor vem do fato de esta sensação não ser uma modalidade isolada, tal como acontece com o tato. Embora a percepção da dor seja um fenômeno neurofisiológico correspondente ao reconhecimento e discriminação do estímulo, podendo ser mensurável como qualquer outra forma de sensação, a consideração afetiva do grau aversivo atribuído à dor envolve um processo complexo gerador das reações emocionais. A dor tem sempre a conotação de uma sensação aversiva, apresentando um componente afetivo de desagrado e sofrimento, que se justifica pela própria função da sensação dolorosa.

Do ponto de vista evolutivo, a dor é um sinal interno de flagrado pelo SNC para sinalizar uma condição limite que ameaça a integridade anatomofisiológica do animal, devido à instalação de um processo de agressão orgânica. Esse sinal marca o início de um conjunto de reações adaptativas de ordem orgânica e comportamental, que visam afastar o organismo da fonte da agressão e preservar sua integridade. No âmbito emocional, essa reação pode se manifestar sob a forma de luta ou fuga, de acordo com o conjunto de comportamentos associados à preservação da integridade física, que é encontrado em toda escala animal. A ausência de sensibilidade dolorosa em uma espécie animal representaria ameaça à sua preservação, pois um animal incapaz de sentir dor tende à morte prematura. Um exemplo disto é o caso de doentes de hanseníase. Nestes, a maioria das lesões advém da analgesia gerada pelo dano causado pelo microrganismo *Mycobacterium leprae* na transmissão dos sinais dolorosos. Entretanto, a percepção humana da dor inclui significados que transcendem a idéia de que seja uma sensação que resulta simplesmente de uma condição física interna, pois a herança cultural permeia a simples sensação dolorosa de diferentes significados morais e tradições difíceis de serem isolados da sensação pura. Deve-se lembrar que as dimensões afetiva e emocional são instâncias

psíquicas que têm em sua base constitucional as representações simbólicas dos estímulos, associadas com as experiências vivenciadas pelo indivíduo (física, cultural, ética e social), e que a forma de acesso a este conteúdo depende do estado de humor e do nível de ansiedade do mesmo.

O estudo histórico-cultural sobre a dor revela que para muitas culturas esta sensação teria origem externa ao corpo, tal como “a vontade de Deus”, embutindo na percepção dolorosa significados profundos de contexto sócio-moral e religioso da época. De acordo com o capítulo bíblico *Gênese*, a dor foi criada para punir o homem por sua transgressão à vontade de Deus, e esta concepção ainda está presente nas culturas de origem Judaico-Cristã. A visão da dor baseada em doutrinas de punição é encontrada em toda a literatura do passado.

Embora sejam numerosas as tentativas de identificação das diferenças étnicas e culturais associadas à sensação dolorosa, os pesquisadores se frustram na busca de dados significativos que isolem as influências culturais da simples percepção dolorosa, seja ela aguda ou crônica. As diferenças encontradas na forma de expressar a dor impossibilitam a consistência nos resultados, que tornam o estudo da fisiologia da dor um desafio. A dor produzida por um cisco num olho é muito diferente de uma dor de dentes ou de um torcicolo.

Em experimentos que estudam a dor, nunca se sabe com certeza se todos os sujeitos estão descrevendo a mesma sensação dolorosa ou se estão usando os mesmos termos da forma desejada pelo experimentador. O ponto em que o calor se torna doloroso ou insuportável constitui uma questão muito pessoal, e varia também de acordo com o estado emocional do sujeito e a cultura em que está inserido. Além desse desafio, o investigador enfrenta outras questões bem difíceis, como decidir se um prurido intolerável é ou não doloroso, bem como a escolha da técnica a ser utilizada em experimentos, de forma a evitar sofrimento em animais ou pessoas. Segundo a descrição dada pelas pessoas, existe um número muito grande de tipos de dor: dor em pontada, dor em queimação, contínua, dor latejante, em cólicas, dor aguda etc., sendo, portanto, difícil reunir os diversos tipos de dor em uma classificação com base na descrição dolorosa. A dor em pontada é, em geral, relacionada com lesões mais superficiais e pode ser localizada com muita facilidade em áreas precisas do corpo. Já a dor de tipo contínuo permanece em longos períodos de tempo e a sua profundidade é de grau variado,

como, por exemplo, a dor inflamatória. A dor em cólica geralmente é relacionada à distensão de certas vísceras (intestino, por exemplo), sendo uma dor intermitente e difusa, e de difícil localização.

No presente capítulo, os mecanismos relacionados com a origem da dor serão discutidos, seja ela por lesão tecidual, por isquemia ou uma cefaléia, fazendo uma ligeira revisão sobre as vias aferentes da dor, bem como das modulações sofridas pela informação dolorosa ao longo do seu trajeto até a sua transformação em percepção dolorosa.

RECEPTORES DE DOR

No passado, a existência de receptores especiais para a dor não era aceita por todos os fisiologistas; alguns achavam que a dor era provocada por uma mudança qualquer do padrão de ativação dos receptores próprios para outras modalidades de estímulo. Hoje, a presença em quase todos os tecidos de receptores específicos para dor é atestada por diversos experimentos, que mostram que são receptores de elevado limiar de excitação.

Entretanto, o mecanismo da dor não envolve apenas os receptores de elevado limiar. Receptores primariamente ligados a outras modalidades sensitivas (tato, pressão, audição, calor etc.) podem também responder a estimulações nocivas, dependendo da intensidade dessa estimulação. Um estímulo térmico doloroso aciona nociceptores termossensíveis, mas também ativa os receptores de calor presentes na região estimulada. É possível que essa riqueza de receptores potenciais para dor resulte da essencialidade da sensação dolorosa para a sobrevivência do animal.

Os receptores específicos de dor são do tipo **terminações nervosas livres** (Fig. 6.1, Cap. 6) e se localizam em toda a superfície da pele e em certos tecidos internos, tais como o periosteio, as paredes arteriais, as superfícies articulares, a foice do cérebro, o tentório da calota craniana etc. Embora sejam terminações nervosas livres, sendo, portanto, morfologicamente semelhantes, há nociceptores de diferentes mecanismos de transdução, de acordo com a modalidade do estímulo. Assim, há três tipos de nociceptores: os mecanossensíveis, os termossensíveis e os quimiossensíveis.

Os **receptores mecanossensíveis de dor** respondem a estímulos nociceptivos mecânicos: compressão intensa da pele, distensão de vísceras, estiramento articular etc. Os **receptores termossensíveis de dor** respondem a grandes aumentos ou diminuições de temperatura, relacionados com o risco de ocorrência de lesão tecidual por queimaduras por calor ou frio intenso. Os **receptores quimiossensíveis de dor** são excitados por certas substâncias, tais como a bradicinina, a serotonina, a histamina, o K^+ , os ácidos, as prostaglandinas, a acetilcolina, as enzimas proteolíticas, os leucotrienos e as citocinas.

Os receptores de dor são terminações nervosas livres.

Os nociceptores apresentam uma característica que não é encontrada em receptores de outras modalidades sensoriais, a **hiperalgesia primária**, que é o aumento da sua sensibilidade aos estímulos em virtude de uma lesão em suas proximidades. O fenômeno da hiperalgesia será discutido melhor mais adiante.

CLASSIFICAÇÃO DA DOR

A dor pode ser classificada com alguma facilidade em função de alguns parâmetros, tais como o tempo de duração, a sua origem e a qualidade.

Quanto ao Tempo de Duração

A dor pode ser classificada como aguda ou crônica, de acordo com o tempo da sua duração. A **dor aguda** é aquela que se apresenta como episódios breves e autolimitados (que regredem espontaneamente), que podem se repetir ou não. Na **dor crônica** ou **incoercível**, o quadro doloroso é estável e não é autolimitado e, em muitos casos, o quadro algico pode persistir mesmo depois de solucionada a causa orgânica de origem, em consequência do fenômeno de memorização da dor, decorrente da **hiperalgesia**. A dor crônica é uma doença por si só, com causa identificada ou não, e costuma ser acompanhada de sintomas depressivos, tais como distúrbios do sono, anorexia, alterações comportamentais e até tentativa de suicídio.

Quanto à Origem

Quanto à origem, a dor pode ser tegumentar-cutânea (superficial ou profunda), visceral e referida.

Dor Tegumentar Superficial. Em geral, a dor tegumentar superficial se manifesta como dor em pontada ou punhalada, de localização precisa e origem superficial. Em geral, tem curta duração e curto tempo de latência, produzindo resposta afetiva menos intensa.

Dor Tegumentar Profunda. Geralmente, a dor tegumentar profunda se apresenta como dor em queimação, surda, ardida, mal localizada, normalmente originária de estruturas mais profundas do tegumento. Pode ser acompanhada de grande sensação de sofrimento, devido ao intenso efeito de desagrado que evoca, causando manifestações de ansiedade e angústia. Tais manifestações podem provocar alterações de comportamento, que podem levar a deterioração mental e física, se a dor se tornar crônica.

Dor Visceral. Um corte do intestino, do fígado ou outros órgãos internos por uma lâmina afiada quase não causa dor, no momento do corte. Normalmente, a dor visceral resulta de eventos do tipo: (1) isquemia no órgão; (2) lesão química; (3) espasmo da musculatura lisa; (4) distensão visceral; ou (5) estiramento de ligamentos. A dor visceral é de difícil localização e, freqüentemente, causa dor em alguma área cutânea, gerando

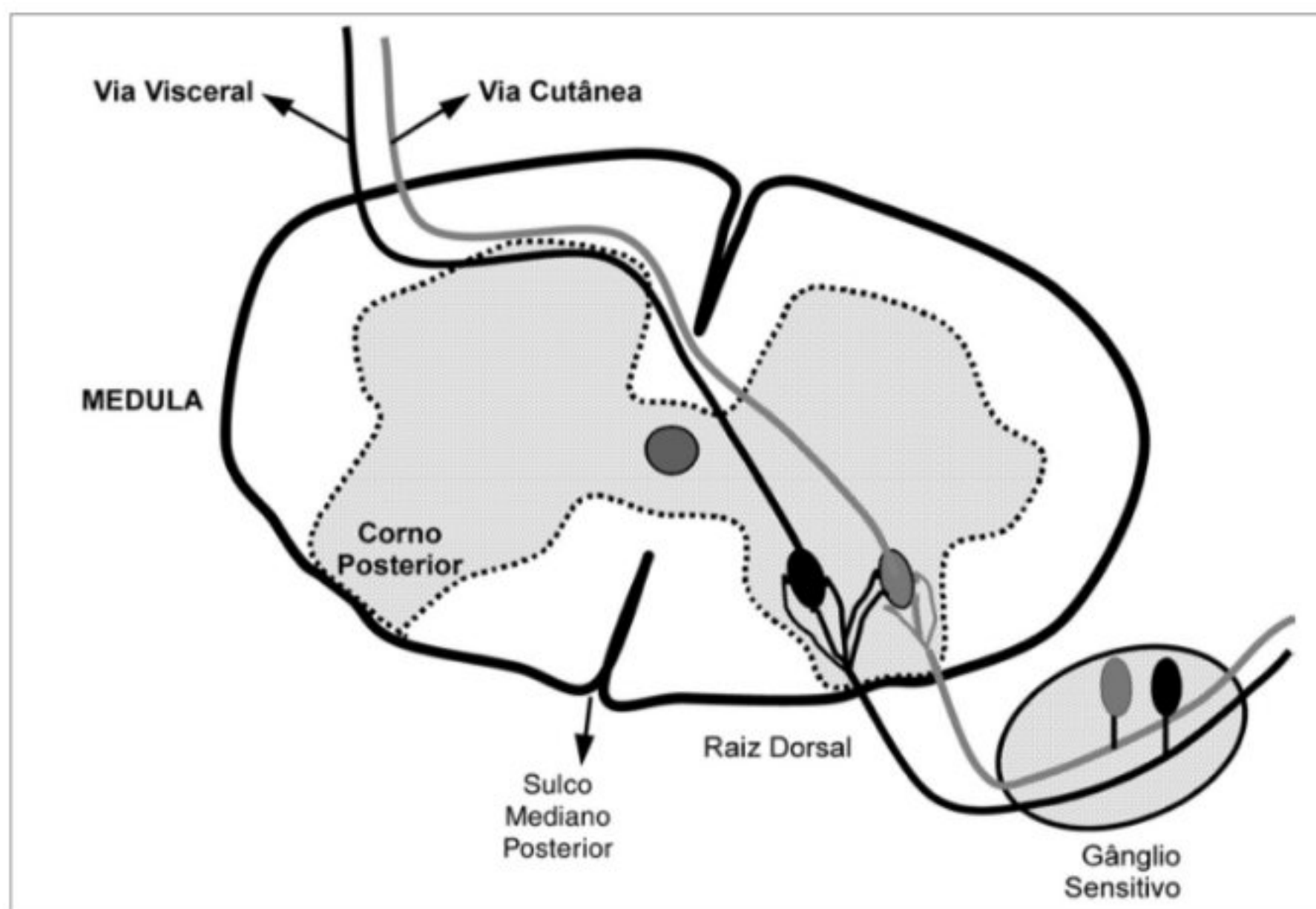


FIG. 7.1 Mecanismo medular responsável pela dor referida. Na medula, as fibras viscerais e cutâneas fazem sinapses com os mesmos dois neurônios. A estimulação das fibras viscerais pode enviar impulsos ascendentes pela via cutânea.

uma *dor referida*. Na maioria das vezes, se manifesta como cólica, mas pode se apresentar uma sensação de constrição (como no caso da angina), de queimação (como a dor de úlcera) ou surda. Também é, freqüentemente, acompanhada de intenso desagrado, sensação de sofrimento e angústia.

Dor Referida. A localização exata de uma lesão em algum órgão, especialmente os órgãos abdominais, é difícil, devido a uma complexa inervação desses órgãos, que não permite uma percepção discriminativa detalhada de seus limites.

Os estímulos nociceptivos são enviados para SNC por meio de duas vias distintas: a *via parietal* e a *via visceral*. A primeira é a percorrida por sensações exteroceptivas. A via visceral utiliza fibras nervosas sensoriais do sistema nervoso autônomo. Uma alteração no trajeto da informação nociceptiva que envolve essas duas vias, ao nível do SNC, resulta na ocorrência do fenômeno da *dor referida*. Esta é uma condição em que a dor causada por uma lesão em um órgão interno se apresenta como se estivesse em uma área superficial do corpo, ao invés de ser localizada no próprio órgão de origem. A dor pode ser referida à superfície imediatamente acima do órgão ou a uma área situada bastante distante deste.

Um esquema mostrando o possível mecanismo da dor visceral referida é mostrado na Fig. 7.1. Observe que a fibra visceral e a cutânea fazem sinapses com o mesmo neurônio medular. Por conseguinte, a estimulação da fibra visceral pode enviar impulsos ascendentes também pela via medular cutânea. Dessa forma, os impulsos das fibras viscerais serão, na maioria das vezes, interpretados como tendo origem na superfície do corpo, já que esta representação no

córtex somestésico é muito mais efetiva que a representação visceral.

Assim, o fenômeno da dor referida se deve a três características da transmissão sináptica: a convergência, a adição espacial e a facilitação. A *convergência* resulta do fato de fibras nociceptivas viscerais e tegumentares (cutâneas) fazerem sinapses sobre um mesmo neurônio medular, o que resulta na *adição espacial* dos sinais propagados pelas duas vias. A interpretação dos sinais viscerais como sendo cutâneos decorre, em parte, da *facilitação* para os sinais propagados pela via cutânea, que está relacionada com a sensibilidade dolorosa mais discriminativa. É importante lembrar que grande parte da sensibilidade visceral e muscular não chega ao nível consciente e, quando assim acontece, esta sensibilidade não apresenta o grau de discriminação que alcança a cutânea.

A dor referida é dor que se manifesta em área do corpo diferente daquela onde se encontra o órgão gerador da mesma.

MECANISMOS GERADORES DE DOR

A dor pode ser causada pela alteração da permeabilidade da membrana de nociceptores devido à ação direta de algum estímulo intenso mecânico ou térmico. Esse tipo de dor é, em geral, imediato e breve. Entretanto, as dores resultantes de lesão tecidual, de isquemia e espasmo não são tão imediatas, já que envolvem a liberação de substâncias citoplasmáticas e a síntese de produtos no extracelular, ou seja, são dores en-

envolvidas com a ação de substâncias algogênicas (produtoras de dor) endógenas, sendo também envolvidas no processo inflamatório, como veremos a seguir.

Dor por Lesão Tecidual

A lesão celular provoca a liberação de diversas substâncias ativas citoplasmáticas (ver esquema da Fig. 7.2) para o meio extracelular, principalmente enzimas proteolíticas dos lisossomos, além de K^+ , ATP, histamina, serotonina e acetilcolina. As enzimas proteolíticas dão lugar à formação de bradicinina e outros compostos no extracelular, que ativam a transformação do ácido araquidônico (originado de fosfolipídios da membrana) em um tipo de prostaglandina, a prostaglandina E_2 , que então atua sobre os nociceptores. As prostaglandinas e as outras substâncias ativas são denominadas substâncias algogênicas, mas além de provocarem dor, têm como função deflagrar o processo inflamatório, sendo que cada uma delas age mais especificamente na gênese da dor ou da inflamação.

Além das substâncias algogênicas originadas das células lesadas, há outras que são liberadas pelas células teciduais íntegras (como os mastócitos) e por células e elementos do sangue (leucócitos, plaquetas e moléculas livres circulantes). Dentre essas substâncias algogênicas liberadas pelas células íntegras, destacam-se: prostaglandinas, histamina, serotonina, leucotrieno, substância P, tromboxano, fator de ativação plaquetário, radicais ácidos e íons potássio.

De uma forma geral, as substâncias algogênicas se difundem através do líquido extracelular, alcançando as terminações nervosas quimiossensíveis de dor e os capilares existentes no local da lesão. A interação das substâncias ativas com a membrana dos nociceptores quimiossensíveis resulta na deflagração de potenciais de ação que alcançam o SNC e

provocam **dor**. A ação dessas substâncias sobre os capilares vai causar vasodilatação, que gera o **rubor** natural dos ferimentos e permite o escoamento de líquido do sangue para o extracelular, causando **edema** ou inchaço. A dor, o rubor e o edema são os três sinais clássicos da inflamação.

Certos analgésicos de ação periférica (que agem no local da dor) interferem na produção ou ação dessas substâncias algogênicas endógenas. A ação tanto da aspirina, ou ácido acetilsalicílico (AAS), quanto da dipirona e do diclofenaco, que são três drogas analgésicas muito conhecidas, é atribuída, principalmente, à inibição da enzima cicloxigenase, que é responsável pela produção de prostaglandinas.

Por outro lado, as substâncias algogênicas também agem sobre as terminações mecanossensíveis e termossensíveis existentes no local da lesão, diminuindo o limiar de excitação das mesmas, gerando **hiperalgesia primária** (Fig. 7.2). Como resultado disso, há um aumento na sensibilidade da região lesada também para estímulos mecânicos e térmicos. Por esta razão, um leve toque ou a aproximação de algo ligeiramente quente de uma região da pele onde há um ferimento provoca dor.

A hipersensibilização à dor ou hiperalgesia pode também ocorrer em neurônios do SNC localizados ao longo das vias nociceptivas na medula e no encéfalo, devido à ação de substâncias neuroativas sobre tais neurônios, quando estas são liberadas em maior quantidade do que o normal, baixando o limiar de resposta dos neurônios no SNC e aumentando a área sensorial de resposta. Essa situação é chamada de **hiperalgesia secundária**. A bradicinina, a histamina, a serotonina, os leucotrienos, as prostaglandinas, a substância P e as citocinas têm relação com a **hiperalgesia primária**. A substância P e aminoácidos excitatórios como o glutamato, liberados pelos neurônios ativados no encéfalo e na medula espinhal, parecem estar envolvidos na **hiperalgesia secundária**.



FIG. 7.2 Esquema mostrando o mecanismo da dor por lesão tecidual. Do lado esquerdo, a resposta dos quimiorreceptores de dor; do lado direito, a sensibilização dos receptores mecano e termossensíveis.

Dor por Isquemia

A dor como resultado de isquemia está relacionada com o acúmulo de ácido láctico no tecido, por diminuição do funcionamento da cadeia respiratória em suas células por falta de O_2 . A isquemia é a diminuição ou ausência de fluxo sanguíneo numa dada região tecidual. Como resultado disto, há um prejuízo da fase aeróbica do metabolismo da glicose, por deficiência parcial ou total de O_2 , ficando a produção de energia por conta da fase anaeróbica. Esta fase termina com a produção de piruvato, que se transforma em ácido láctico, quando não usado no ciclo de Krebs. Dá-se então o acúmulo deste ácido que, em excesso, é liberado para o extracelular, terminando por atingir as terminações quimiossensíveis.

A dor isquêmica resulta do acúmulo de ácido láctico por falência no suprimento de oxigênio para o tecido acometido.

Dor por Espasmo Muscular

O espasmo provoca dor por dois mecanismos: pela estimulação dos receptores mecanossensíveis devido à contração muscular e pela produção de ácido láctico da isquemia que acompanha o espasmo.

São dois fatores que contribuem para a dor espasmódica: a contração muscular e a produção de ácido láctico pela isquemia.

VIAS DA DOR

Os impulsos gerados ao nível dos receptores de dor sobem pela medula espinhal principalmente pelo **trato espino-talâmico lateral**.

Há dois tipos importantes de fibras nervosas relacionados com a dor, as fibras do tipo A-delta ($A\delta$), que são fibras miélicas, com velocidade de condução entre 20 e 30 m/s (ver Fig. 2.6, Cap. 2), e as fibras do tipo C, que são mais delgadas e amielínicas, com velocidade de propagação entre 0,5 e 2,0 m/s. Observe na Fig. 7.3 que as fibras condutoras de sinais dolorosos vão deixando colaterais na formação reticular, na medida em que ascendem pelo tronco encefálico.

As **fibras $A\delta$** (que representam 20% do total de fibras condutoras de sinais dolorosos) formam a **via da dor em pontada** e terminam no **complexo ventrobasal** (núcleos ventrais posteriores – Fig. 5.9) **do tálamo**, junto com o lemnisco medial e, desse ponto, sinais sucessivos passam para as áreas somestésicas do córtex. São associadas a nociceptores mecano e termossensíveis,

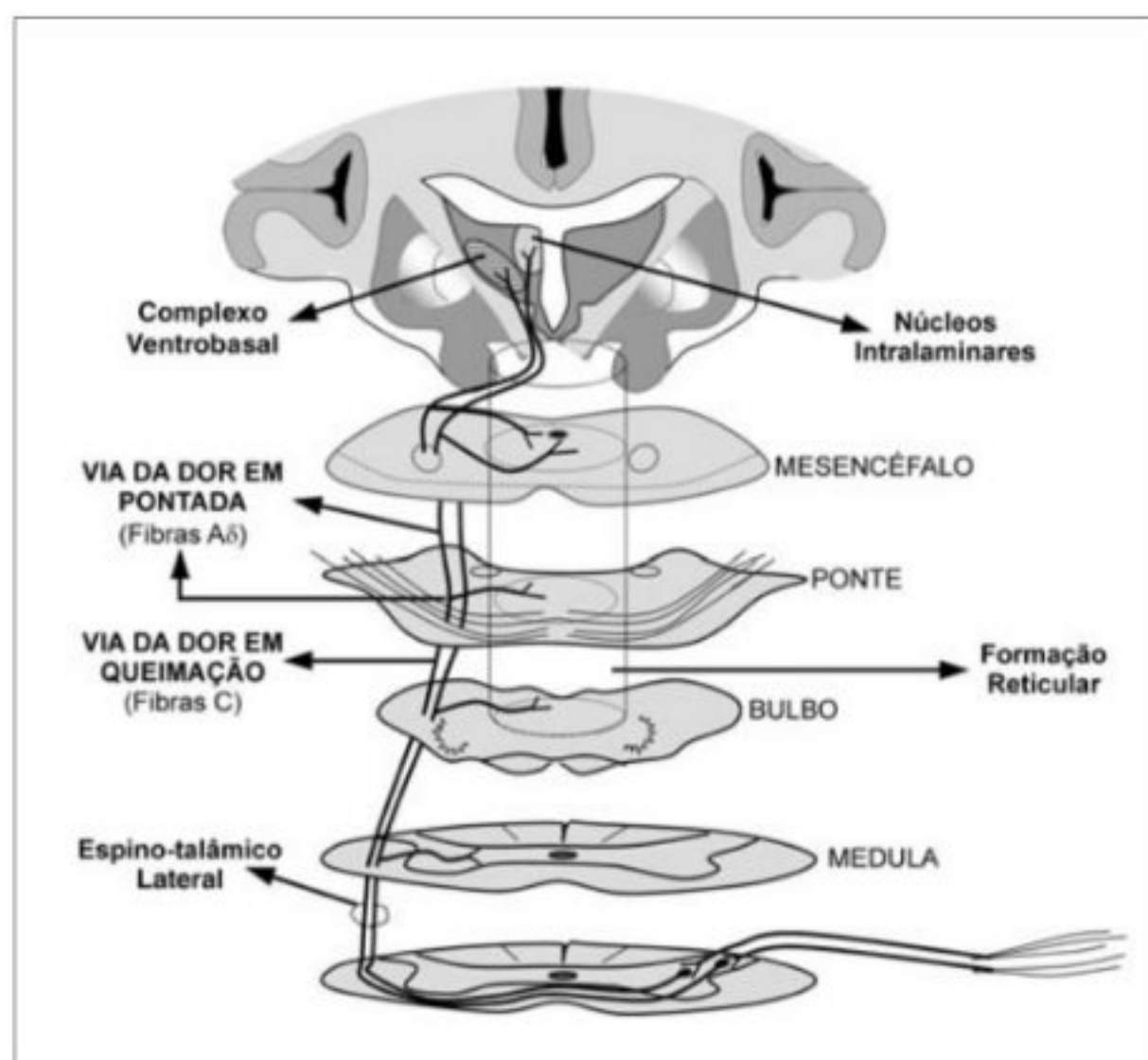


FIG. 7.3 Transmissão dos sinais da dor em pontada e da dor em queimadura. Observe as diversas conexões com a formação reticular através da ascensão pelo tronco encefálico.

e penetram na medula para terminar nas porções profundas das lâminas I (ver lâminas de Rexed, Fig. 6.7, Cap. 6), V e vizinhanças. A substância gelatinosa (lâminas I, II e II) está envolvida no mecanismo de modulação da dor, ao nível da medula espinhal, como será visto adiante. Na lâmina V e vizinhanças chegam projeções nociceptivas vindas das viscerais e dos músculos, além de fibras cutâneas, dando-se aí o fenômeno de dor referida, por mecanismo de convergência, adição e facilitação de estímulos. A via das fibras $A\delta$ é conhecida como rápida e é percebida em torno de 0,1 s depois que o estímulo doloroso é aplicado. É a dor típica de um traumatismo agudo térmico ou mecânico. Em geral, se associa à lesão mais superficial.

As **fibras C** (80% do total) constituem a **via da dor contínua** ou **em queimadura**, enviam numerosas ramificações para a substância reticular do tronco cerebral, em todos os níveis. Muitas dessas fibras penetram até a parte mediana do tálamo, para terminar nos **núcleos intralaminares do tálamo**. Esses núcleos são, na verdade, uma extensão para cima da substância reticular do tronco cerebral. As fibras C são associadas aos três tipos de estímulo, mecânico, térmico e químico, e fazem sinapses nas porções profundas das lâminas II e III, ambas no corno posterior da substância cinzenta (ver Fig. 6.7, Cap. 6), sendo muitos sinais destinados posteriormente para a lâmina V.

A dor contínua é também chamada de dor lenta e é percebida somente um segundo ou mais após a ação do estímulo doloroso, tende a aumentar lentamente durante muitos segundos até minutos. Geralmente, é associada à destruição de tecidos (cutâneo ou profundo), por um estímulo químico, físico ou mecânico, podendo suscitar um sofrimento muito grande.

A via da dor contínua é um sistema filogeneticamente primitivo, envolvido com a reatividade causada à dor; independe da consciência da própria dor. As fibras colaterais que entram na formação reticular, desde o bulbo até o tálamo (incluindo o hipotálamo), fazem sinapses com os neurônios reticulares, formando circuitos envolvidos com reações motoras reflexas e psíquicas características da dor, dentre as quais podemos citar: mau humor, agitação, ansiedade ou depressão motora, náuseas, vômitos, insônia, por vezes, agressividade aumentada e, até mesmo, raiva.

Esses circuitos também estão relacionados com a reação de luta e fuga, além das reações típicas de declaração de dor: gemido, choro, grito e contorções do corpo; enfim, manifestações que expressam o sofrimento. A formação reticular, em toda a sua extensão, bem como o hipotálamo e o tálamo, recebe sinais do córtex límbico (córtex da emoção) que podem ampliar a dor.

Tratamentos Cirúrgicos das Vias da Dor

Frente às dificuldades no controle dos quadros dolorosos crônicos intratáveis medicamentosamente, por medidas físicas (fisioterapia) e terapias complementares, como a acupuntura e a psicoterapia, a intervenção do neurocirurgião pode ser indicada, visando resolver ou amenizar a evolução do

quadro. Os procedimentos neurocirúrgicos para esses quadros podem ser divididos em: *ablativos* (que acarretam lesão irreversível de estruturas neurais) e *não-ablativos* (com potencial de reversibilidade). A escolha do procedimento é normalmente baseada no tipo de dor, na sua localização (focal ou difusa), no estado geral do paciente e no custo do tratamento. A seguir são listadas as técnicas mais comumente utilizadas, com breve descrição e algumas das suas indicações.

Os **bloqueios de nervos** com agentes lesivos (álcool absoluto, fenol), anestésicos locais ou antiinflamatórios (corticosteróides) são indicados em casos de dor localizada e restrita a segmento específico (face, membros superiores, membros inferiores). Neste tratamento, a substância é injetada no local da dor, seguindo um protocolo de tratamento, visando obtenção do resultado esperado. São exemplos: lises de plexo celíaco (para dor abdominal) e de plexo hipogástrico (para dor pélvica), em pacientes terminais com câncer, e injeção de corticosteróides em áreas de grande inflamação.

As **neurectomias** são lesões cirúrgicas de nervos que utilizam várias técnicas. A **cordotomia lateral** é a secção do trato espino-talâmico lateral, indicada para dor unilateral, em geral abaixo do mamilo, em pacientes terminais, dados os riscos para a disfunção motora. A **incisão radicular** é a secção da raiz dorsal na zona de entrada. É usada em certos casos de câncer, na dor pós-herpética ou na dor fantasma que acompanha a amputação. Na **mielotomia comissural** a incisão é feita na linha mediana da substância branca da medula, onde cruzam as fibras que conduzem os estímulos dolorosos para formar a via espino-talâmica contralateral. É indicada para quadros de dor bilateral ou localizada na linha média do corpo, em região pélvica ou membros inferiores. A **rizotomia dorsal** é uma técnica em que é feita a secção seletiva dos filamentos radiculares posteriores. Devido ao fato de não seccionar toda a raiz nervosa, as sensações táteis e proprioceptivas são mantidas intactas. A **rizotomia percutânea** do trigêmeo por ondas de radiofrequência é utilizada para tratamento da dor em territórios específicos da face (dor trigeminal). A **tractotomia medular ou bulbar** é a secção do trato trigêmeo descendente (indicada para a dor facial) ou o uso de técnicas que utilizam ondas de radiofrequência para determinar **lesões estereotáxicas de centros cerebrais de controle da dor** (tais centros serão discutidos a seguir), que causam alívio ou modificam a dor. São exemplos: a cingulotomia (reduzindo o componente afetivo negativo da dor), a talamotomia mediana (para dores em cabeça, face e pescoço) e a mesencefalotomia (para dor unilateral em cabeça, face e pescoço).

SISTEMA DE CONTROLE DA DOR

A comprovação de que a estimulação elétrica em certas regiões do SNC pode reduzir bastante ou até bloquear a dor levou os neurofisiologistas a admitirem a existência de um **sistema central de controle da dor** ou **sistema analgésico central** ou, ainda, sistema de auto-analgesia, que age controlando, prin-

cipalmente, a propagação da dor através do tronco encefálico em direção ao cérebro. Este sistema explica, em parte, o fato de a dor suscitar reações tão variadas entre as pessoas.

As mais importantes regiões do sistema de controle da dor são: a **região periventricular** do diencéfalo (em torno do III ventrículo), o **hipotálamo**, a **substância cinzenta periaquedutal** (em torno do aqueduto de Sylvius, no mesencéfalo), os **núcleos magno da rafe** (na ponte) e as **lâminas I, II e III** de Rexed (Fig. 6.7, Cap. 6), correspondentes à substância gelatinosa da medula. Nessas lâminas terminam as fibras que trazem os sinais algícos para a medula, dando início ao *espino-talâmico lateral* e demais tratos que contêm fibras nervosas condutoras de dor.

Experimentos mostraram que a injeção de morfina na substância cinzenta periaquedutal produzia o mesmo efeito observado com a estimulação elétrica – uma forte analgesia. Já a injeção de naloxona, que é uma droga de efeito antagônico ao da morfina, bloqueava a ação analgésica da morfina, o mesmo acontecendo quando da lesão do núcleo magno da rafe ou das vias descendentes na medula. Esses resultados foram sugestivos da existência de uma via descendente de origem na **substância cinzenta periaquedutal** (na região ventrolateral) do mesencéfalo, que se dirige para o núcleo magno da rafe no bulbo, e daí seguem fibras para a **substância gelatinosa** do **núcleo do trigêmeo** (que recebe a nocicepção da face e outras partes da cabeça) e do corno posterior da medula.

Hoje se sabe que há vários **receptores de opióides** nas regiões do sistema analgésico central e vários neuromoduladores estão envolvidos no controle da dor, em especial os do grupo das **encefalinas** e a **β -endorfina**. As encefalinas são encontradas principalmente na **região periaquedutal**, nos núcleos da rafe, na **substância gelatinosa** da medula e nos **núcleos intralaminares** do tálamo. Já a **β -endorfina** predomina no hipotálamo e na hipófise. A **serotonina (5-HT)** é um neurotransmissor que é reconhecidamente envolvido com o controle da dor.

As encefalinas, a β -endorfina e a 5-HT são substâncias que fazem parte do sistema central de controle da dor.

Muitas fibras nervosas derivadas de núcleos periventriculares e da substância periaquedutal secretam encefalinas em suas terminações que alcançam a núcleo magno da rafe (ponte). Já as fibras que saem deste núcleo secretam 5-HT na substância gelatinosa trigeminal e medular. A 5-HT, por sua vez, age sobre outros grupos de células medulares que secretam encefalinas. Acredita-se que as encefalinas causem inibição pré-sináptica nas fibras de dor que entram nas lâminas I e V, na raiz dorsal. Então, o sistema analgésico pode diminuir ou bloquear a dor já no ponto da sua entrada no SNC. Além disso, pode também bloquear muitos dos reflexos espinhais que podem ser gerados pela dor.

A descoberta desse sistema controlador da dor ao nível medular e trigeminal inspirou P.D. Wall e R. Melzack (1965)

à elaboração de uma teoria chamada de “teoria do portão da dor”. Esta considerava que o controle da dor ao nível medular funcionava com um portão que pode controlar influxo de impulsos nociceptivos oriundos da periferia. Com esta teoria foi possível explicar a influência da estimulação cutânea tátil no alívio da dor.

Além do controle feito ao nível medular, o sistema analgésico pode inibir a transmissão da dor em outros pontos no caminho central da dor, especialmente nos *núcleos reticulares* do tronco encefálico e no *intralaminar do tálamo*. Este sistema é capaz de bloquear tanto a dor rápida quanto a lenta. O esquema da Fig. 7.4 permite a visão dos circuitos envolvidos na integração e modulação da dor, bem como a visualização das vias da dor.

Os mecanismos relacionados com o sistema de controle da dor têm finalidade adaptativa e funcionam como um sistema de defesa vital, pois tornam o sistema nervoso apto para resistir à dor e permitem a luta ou fuga nos momentos necessários, principalmente se houver alguma lesão que possa impedir a reação adequada do animal para a sua sobrevivência. É um sistema essencial para a caça, ou seja, para o animal que está sendo caçado, e para o caçador.

A *morfina* e outros opióides exógenos mimetizam o efeito das *endorfinas*, pois se associam aos seus receptores pós-sinápticos especializados, que são do tipo μ (mu), inibindo a propagação de informação dolorosa pelo SNC. Dentro da classe desses opióides estão incluídas drogas opiáceas naturais e sintéticas. Os *opiáceos naturais* são *substâncias derivadas da papoula*, de onde é extraído o ópio. A *codeína* e a *morfina* são derivadas diretamente do ópio, e a partir destas pode ser produzida a *heroína*. Como exemplo de opióides sintéticos podemos citar a *meperidina* e a *metadona*.

Os *opióides sintéticos* resultam de uma busca constante por drogas analgésicas com o potencial da morfina, mas que sejam

livres dos efeitos colaterais típicos da morfina, cujo principal deles é o fato de causar dependência. O uso do *ópio* como analgésico é milenar e, no século XVI, era utilizado no tratamento de doenças dos “nervos”, tosse e diarreia. No fim do século XIX, pensaram que a *heroína* pudesse funcionar como tratamento para a morfina-dependência, sendo reconhecidamente mais eficiente do que a morfina no tratamento da tosse e diarreia. Entretanto, os resultados mostraram que o seu potencial para causar dependência era maior ainda do que o da morfina.

Imediatamente após a administração do opióide, o indivíduo experimenta uma sensação de intenso bem-estar, mas que pode ser seguida de algum nível de depressão do SNC. O uso sistemático de opióide pode causar quadros depressivos importantes. Entretanto, a mesma dose que causa bem-estar pode também produzir náuseas, vômitos e agitação. Aumentando a dose, o indivíduo pode referir boca seca, calores pelo corpo, mãos e pés pesados e um estado de alienação. Fora do SNC, os efeitos são muitos: depressão respiratória (que pode levar à morte, quando intensa), respiração irregular, obstipação ou constipação, contração da pupila, retenção de urina e diminuição do volume urinário. Todos esses efeitos ocorrem devido à ação da droga na formação reticular e outros núcleos da ponte e bulbo, e diretamente sobre a musculatura lisa do intestino e do trato genitourinário.

As drogas opióides causam dependência química com o uso repetido, podendo, muitas vezes, se desenvolver muito rapidamente, o que leva à necessidade de doses crescentes da droga para obtenção do efeito inicial, pois o organismo se torna tolerante a ela. A dependência psicológica resulta da necessidade do uso da droga em função do fato de ela passar a ocupar um papel central na vida do indivíduo. Após a instalação da dependência química, o uso descontinuado de maneira abrupta produz sintomas de abstinência, sendo os mais comuns: agitação, diarreia, cólicas abdominais e uma vontade intensa de consumir a droga. Estes sintomas podem aparecer poucas horas após a última administração, sendo mais intensos entre 48 e 72 horas após o último uso, e cessam após uma semana.

Além dos tratamentos farmacológicos que envolvem drogas que atuam no sistema de controle da dor, existem alguns métodos não-farmacológicos reconhecidos como eficientes no tratamento da dor, cujo mecanismo de ação pode ser explicado pelo mesmo caminho. Um desses métodos é a *acupuntura*. Já foi demonstrado que a anestesia obtida por meio de acupuntura é bloqueada pela *naloxona*, mostrando que a atuação do estímulo da acupuntura envolve liberação de substâncias do sistema analgésico central, em especial, a β -endorfina.

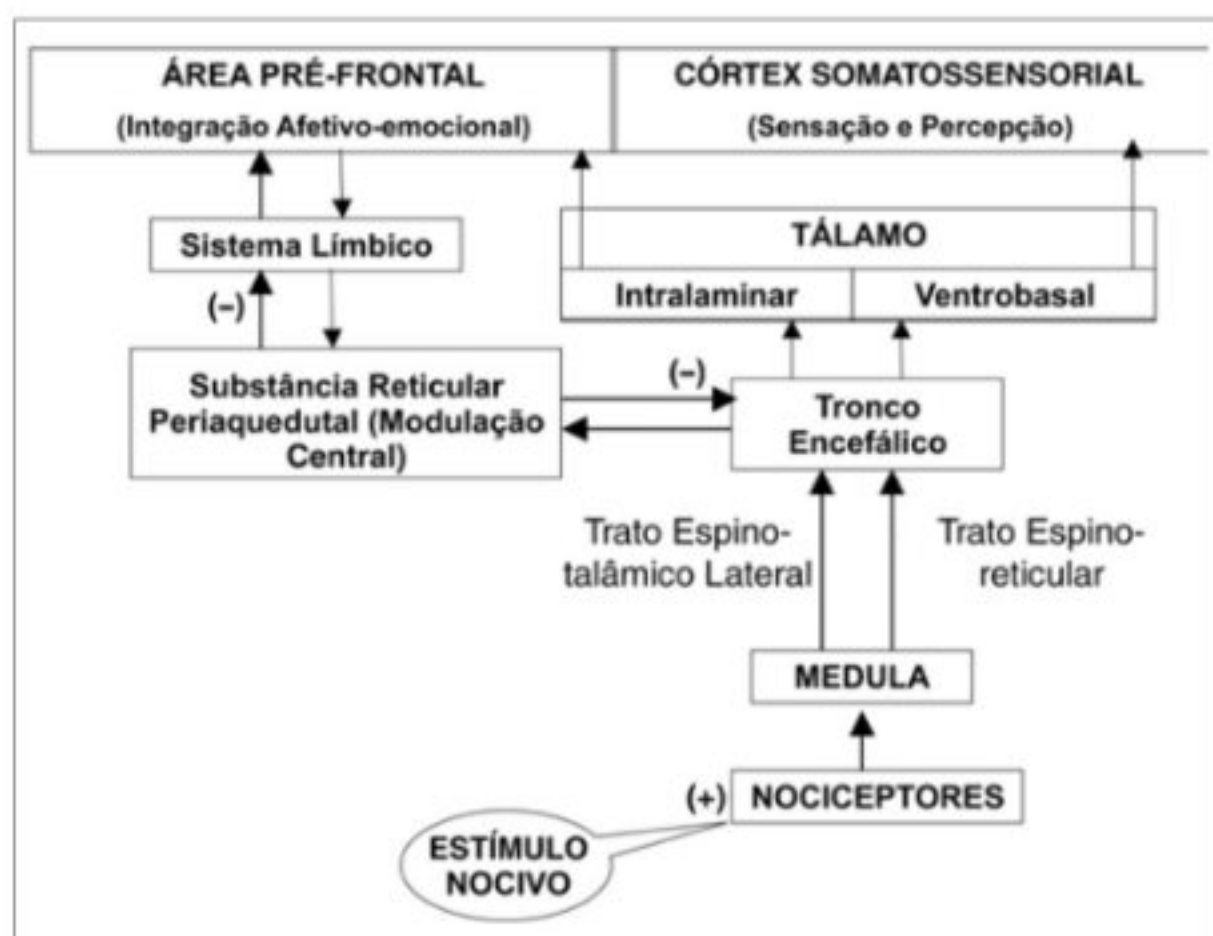


FIG. 7.4 Esquema dos mecanismos de integração e modulação da dor, evidenciando as vias da dor.

DOR PSICOGÊNICA

Essa denominação é usada para os casos de dor sem causa passível de detecção pelos métodos conhecidos. Porém, de um ponto de vista estrito, o termo dor “psicogênica” se refere à dor

TABELA 7.1 Classificação das cefaléias

Classe	Etiologia ou característica
Enxaqueca	Cefaléia hemicraniana paroxística crônica
Cefaléia tensional	Contração muscular e espasmo vascular devido a tensão emocional ou estresse
Não associadas a lesão estrutural	Cefaléia benigna da tosse, cefaléia relacionada à atividade sexual etc.
Associada a trauma craniano	Acidentes
Associada a doença vascular	Arterites, hematoma subdural, aneurisma etc.
Associada a doença intracraniana não-vascular	Hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor), abscesso, tumores etc.
Associada a uso ou abstinência de substâncias	Álcool, nitritos, cafeína, analgésicos etc.
Associada a infecção não-craniana	Infecção viral
Associada a doença metabólica	Hipoglicemia
Associada a lesão do crânio, cervical, olhos, ouvidos etc.	Glaucoma agudo, sinusites, cervicalgia, conjuntivite etc.
Neuralgias faciais	Neuralgia do trigêmeo, neuralgia do glossofaríngeo etc.
Não classificáveis	

que seria gerada ao nível do SNC por estímulos psíquicos, em vez de estímulos originados nos receptores periféricos.

O hipotálamo, os núcleos intralaminares do tálamo e os núcleos da rafe mediana da ponte são estruturas relacionadas com o sistema de controle da dor e que mantêm importantes relações com o sistema límbico. Considerando essas relações, é possível entender a capacidade de modulação deste sistema sobre a intensidade, ou até na gênese da sensação dolorosa. Assim como a dor determina reações motoras reflexas e emocionais, a emoção pode modular as informações oriundas de receptores sensoriais, nociceptores ou não, em vários níveis da via da dor, podendo dar a tonalidade nociceptiva a uma informação que não teria primariamente este teor.

Na gênese da dor psicogênica, é importante considerar a contribuição dos fenômenos sinápticos, como a *somação têmporo-espacial* e a facilitação características da transmissão sináptica, e a influência dos processos psicológicos na percepção e resposta à dor. O sistema de controle central da dor, por exemplo, é eficiente e extremamente importante durante atividades prolongadas em que há muito gasto energético, pois ele torna a dor suportável. Entretanto, *o estado emocional do indivíduo pode interferir nesse sistema protetor*, tornando-o incompetente para as necessidades do dia-a-dia, fazendo com que as atividades rotineiras, somadas a pequenas incompetências orgânicas, musculares e articulares, se tornem gera-

dores de dores importantes e, muitas vezes, insuportáveis. *O estado emocional pode estimular circuitos facilitadores para a transmissão de sinais dolorosos*, funcionando como ampliadores da dor. Alguns desses fatores estimulam circuitos inibidores, enquanto outros estimulam circuitos facilitadores para a transmissão dos impulsos dolorosos, funcionando como ampliadores da sensação.

CEFALÉIA

A cefaléia ou dor de cabeça é um tipo de dor causada, na maioria dos casos, por irritação ou por lesão dos tecidos no interior da cabeça, podendo a causa ser intracraniana ou extracraniana. Entre as **causas intracranianas** temos: obstrução dos seios venosos, lesão do tentório, estiramento da dura-máter, diminuição da pressão do liquor, meningite, encefalite, irritação das meninges (cefaléia alcoólica) e constipação. Entre as **causas extracranianas** estão as cefaléias por espasmo muscular (tensão emocional), pela irritação das estruturas nasais e paranasais e por distúrbios oculares.

Fibras nociceptivas com origem no interior dos bulbos dos olhos e nos seios nasais caminham pelos *ramos oftálmico e maxilar do nervo trigêmeo* (V par), que também inerva as áreas cutâneas da parte inferior da testa e em torno do olho e do nariz. Assim, a infecção de seios nasais ou irritação

ocular, causada por seu uso forçado ou por luz intensa, pode provocar dor surda, contínua, referida de modo difuso nas áreas frontais e orbitais da cabeça.

A irritação de estruturas (meninges e vasos de meninges) no interior do crânio, acima do nível dos condutos auditivos, provoca cefaléia referida à superfície fronto-temporal da cabeça, que são regiões inervadas pelo *ramo oftálmico do trigêmeo*. Já a irritação de estruturas da fossa craniana posterior, onde fica situado o tronco cerebral, produz cefaléia occipital. A irritação das meninges (por meningite, por retirada de líquido ou ressaca alcoólica), também pode causar cefaléia.

Acredita-se que as cefaléias não tenham origem no tecido cerebral, e sim por comprometimento meníngeo ou dos vasos que irrigam as meninges. A cefaléia do dia-a-dia parece ocorrer sob dois tipos gerais: a **cefaléia do tipo tensional** e a **enxaqueca**. Mas há vários outros tipos muito menos comuns, como pode ser observado na Tabela 7.1.

Cefaléia do Tipo Tensional

É a cefaléia também conhecida como dor de cabeça de tensão, cefaléia de contração muscular, dor de cabeça do estresse ou cefaléia psicomio gênica. É muito comum e geralmente episódica, sendo considerada um tipo benigno de cefaléia. A dor de cabeça é frontal, podendo se estender para a nuca e o topo da cabeça, dando a sensação de peso ou pressão, muitas vezes simulando um capacete apertado (“dor em capacete”). A intensidade da dor é de leve a moderada e não costuma ser incapacitante. Pode durar de horas a dias e a frequência é variada, mas quando muito freqüente (mais de um episódio por mês), a cefaléia tensional assume um caráter de dor crônica, pois está relacionada com dias ou períodos estressantes, de atividades intensas e normalmente acompanhadas de tensão emocional. A *tensão provoca contração de músculos que se inserem na base do crânio*, podendo ocorrer simultaneamente espasmo de vasos sangüíneos ou outros efeitos de localização intracraniana. É possível que a dor seja, de fato, dor muscular e que a cefaléia seja dor referida.

Enxaqueca

A enxaqueca ou migrânea é uma síndrome cujo sintoma principal é a cefaléia. Assim, o termo “enxaqueca” não se refere apenas a uma dor de cabeça extremamente intensa, mas sim à *síndrome que envolve uma combinação de alterações neurológicas, autonômicas e gastrintestinais*.

A enxaqueca pode cursar com ataques intermitentes e incapacitantes de cefaléia, de localização fronto-temporal unilateral ou bilateral, de caráter pulsátil e/ou em pressão, geralmente associada a náusea, que pode terminar em vômitos e hipersensibilidade à luz forte (fotofobia), a sons intensos (fonofobia) e a certos odores. A intensidade da cefaléia varia de moderada a grave; geralmente, é unilateral, latejante e pode durar de 4 a 72 horas quando não tratada ou tratada

de forma ineficaz. A frequência das crises é bastante variável, sendo mais comuns crises mensais ou semanais.

É quase certo que a enxaqueca tenha um componente de origem genética (através do cromossomo 19), mas, além disso, há outros fatores com o potencial de provocar e/ou potencializar o problema. As crises podem se iniciar a qualquer momento e dentre os fatores desencadeantes estão: alteração do sono (sono prolongado, curto ou fora de hora), estresse, certos alimentos, jejum prolongado, luzes, odores e sons intensos, ciclo menstrual, exposição ao sol, mudanças de clima, esforço físico e uso de bebida alcoólica, medicamentos e tabagismo, dentre outros. Cada paciente de enxaqueca tem sua história, pois eles tendem a elaborar teorias sobre o que provoca as dores de cabeça.

Em 15% dos pacientes, a enxaqueca é precedida pelo fenômeno da “aura”, que é uma manifestação sensorial pronunciada e anormal que precede as crises, sendo as mais comuns: visão embaçada, visão de luzes coloridas, perda parcial da visão ou pontos escuros nos olhos, vertigem, zumbido ao ouvido, cheiro intenso, dormência, parestesia em um lado do corpo ou fala confusa etc. As manifestações visuais são as mais freqüentemente relatadas. A aura geralmente dura cerca de 30 minutos.

A enxaqueca é uma síndrome que *acomete mais mulheres do que homens*, na proporção de dois homens para cada cinco mulheres, e pode se iniciar na infância ou adolescência, podendo acompanhar o indivíduo por toda a sua vida. A prevalência de enxaqueca numa população é estimada em 12%, sendo 18 a 20% do total dos casos encontrados em mulheres, 4 a 6% em homens e 4 a 8% em crianças. Dos casos diagnosticados em adultos, 75% ocorrem na faixa dos 21 aos 49 anos. Segundo cálculos da Sociedade Brasileira de Cefaléia, 30 milhões de brasileiros sofrem de enxaqueca. Com frequência, a enxaqueca nas mulheres tem início na puberdade e pode perdurar por toda a vida fértil, podendo melhorar durante as gestações e após a menopausa. Mas há casos de enxaqueca que começam na menopausa. Fechar o diagnóstico de enxaqueca é muito difícil na maioria dos casos, porque apenas uma pequena parcela de pacientes apresenta aura. Dessa forma, equivocadamente, ao longo dos tempos, a tendência foi considerar a enxaqueca como sendo mais uma das “desgraças da condição feminina”, na melhor das hipóteses, ou uma criação histérica, em pior hipótese.

A enxaqueca parece acompanhar a humanidade em toda a sua história, havendo achados arqueológicos de civilizações neolíticas (7.000 anos a.C.) que sugerem a existência de humanos com intensas crises de dor de cabeça, que eram entendidas como a presença de maus espíritos dentro do crânio. Naquela época, o tratamento aplicado consistia na abertura de orifícios na cabeça para a “saída” dos maus espíritos, tendo sido encontrados ossos de cabeças humanas com perfurações do crânio contendo objetos rudimentares, estrume, restos de ervas, pó de musgos etc.

O papiro Ebers (1200 a.C.) relatava casos de dores de cabeça de características típicas da enxaqueca e, muitos séculos

depois, Hipócrates (em 400 a.C.) descreveu o fenômeno da aura visual anterior à dor da enxaqueca. Já Celsius (215-300 d.C.) observou que vinho, frio, calor e exposição ao sol eram fatores que podiam desencadear crises de cefaléias do tipo da enxaqueca, mas foi Aretaeus da Capadócia (200 d.C.) quem fez a primeira descrição clássica da síndrome.

Há muitos anos que as enxaquecas são relacionadas com alterações em vasos sanguíneos, sendo suposto que alguma substância no sangue causava a dilatação dos vasos. Atualmente, a enxaqueca é vista como um verdadeiro *distúrbio bioeletroquímico cerebral*, que se manifesta de forma episódica diante de alterações eletrofisiológicas encefálicas (ao nível cortical, hipotalâmico ou do tronco encefálico), causadas por ação de fatores exógenos ou endógenos. Em função disto, uma cascata de eventos químicos é deflagrada nessas estruturas, envolvendo *núcleos serotoninérgicos* (como o *dorsal da rafe*) e *noradrenérgicos* (como o *locus coeruleus*) do tronco cerebral, além do sistema trigêmeo-vascular. Este sistema inclui o nervo trigêmeo, o núcleo caudado do trigêmeo (ou núcleo do trato espinhal do trigêmeo) e as terminações nervosas perivasculares de artérias meníngeas e extracranianas. Embora ainda não comprovada em humanos, essa cascata química já foi demonstrada experimentalmente em animais.

O início da enxaqueca se dá com o disparo de um sinal pelo tronco cerebral, que excita neurônios do sistema trigêmeo, provocando a liberação de *neuropeptídios*. Estes neuropeptídios funcionam como *vasodilatadores* e estimulam as terminações nervosas dos próprios vasos, produzindo potenciais de ação que retornam para o SNC, dando início a um processo de retroalimentação. Este processo se auto-sustenta, mantendo a vasodilatação que, por sua vez, ativa as terminações nociceptivas dos vasos, consistindo em um ciclo de retroalimentação que pode durar até 72 horas. A cada ciclo, a cefaléia vai aumentando de intensidade, até alcançar certo patamar, e outros sintomas característicos da enxaqueca vão surgindo.

Quanto à aura, segundo a hipótese vascular, acreditava-se que pudesse resultar da uma rápida contração das artérias que precede a dilatação das mesmas. Essa breve contração reduziria o fluxo de sangue para o cérebro, causando distúrbios sensoriais ou motores passageiros. No entanto, já foi demonstrado que também a aura tem origem no SNC, sendo oriunda de um fenômeno cerebral bem conhecido, que é chamado de *depressão expandida do córtex*. Tal fenômeno foi demonstrado pela primeira vez em ratos e resulta de uma onda de atividade nervosa reduzida que se desloca como uma “sombra” na superfície do cérebro. As mesmas experiências também sugeriram que a cefaléia da enxaqueca não seria oriunda da vasodilatação, já que o aumento do fluxo sanguíneo nos vasos ocorre horas depois do término do fenômeno da aura e do começo da cefaléia. Os experimentos também mostraram a presença de receptores de serotonina no sistema trigêmeo, que respondiam à ativação, bloqueando o processo inflamatório e a transmissão dolorosa.

A cefaléia característica da enxaqueca pode resultar de três fenômenos fisiopatológicos principais originados pela cascata de eventos químicos: a **dilatação das artérias extracranianas** (ramos da carótida externa); a sua **inflamação neurogênica**, causada pela liberação em suas paredes de substâncias vasoativas (como o peptídio geneticamente relacionado à calcitonina [CGRP], a substância P e as neurocininas); e a **facilitação da transmissão de sinais de dor ao cérebro** ao nível do núcleo caudado do trigêmeo.

A tomografia computadorizada e o PET scan (*positron electrotomography*), dois métodos diagnósticos por imagem, permitem o diagnóstico de enxaqueca apenas durante a crise. Estudos por meio de PET scan mostram a hiperperfusão (aumento do fluxo) sanguínea em determinadas áreas do tronco cerebral e córtex parietal e occipital, justificando os sintomas de náuseas e foto e fonofobias.

Fisiologia Muscular

A célula muscular ou fibra muscular é a unidade básica do músculo. É uma célula alongada e caracterizada pela presença de uma grande quantidade de filamentos citoplasmáticos (miofibrilas ou miofilamentos) organizados de uma forma específica. As estruturas que compõem as células musculares recebem denominações especiais, que as diferenciam dos componentes de outras células. Assim, o citoplasma da célula muscular é chamado de **sarcoplasma**, a membrana citoplasmática de **sarcolema**, o termo **sarcossoma** se refere à mitocôndria e o **retículo sarcoplasmático** é o análogo ao retículo endoplasmático. A sinapse entre a célula nervosa e a fibra muscular é chamada de junção neuromuscular, onde se encontra a placa motora, que é a membrana pós-sináptica desta junção.

O estudo da Fisiologia Muscular exige um conhecimento bem apurado da morfologia básica dos músculos e da fibra muscular, sendo este o objetivo das duas primeiras seções deste capítulo. Em seguida, será feita uma discussão sobre a teoria dos filamentos deslizantes e os elementos que compõem o mecanismo básico da contração muscular, para depois apresentar as principais características dos músculos estriados esqueléticos e da propriocepção. Ao final, serão abordados alguns aspectos das propriedades morfofuncionais que distinguem os músculos lisos dos esqueléticos.

TIPOS DE MÚSCULO

Há três tipos básicos de músculos: o estriado esquelético, o estriado cardíaco e o liso. Embora os componentes funcionais das células que integram estes músculos sejam os mesmos, o arranjo entre eles na estruturação celular apresenta diferenças importantes. A Fig. 8.1 ilustra as estruturas típicas dos três tipos musculares.

Os **músculos estriados esqueléticos** são chamados de voluntários ou conscientes porque seus movimentos são completamente controlados pelo córtex cerebral; suas contrações movimentam os diversos ossos e cartilagens do esqueleto. O estriado esquelético é um músculo formado por células muito longas (até 30 cm), cilíndricas e multinucleadas (Fig. 8.1a),

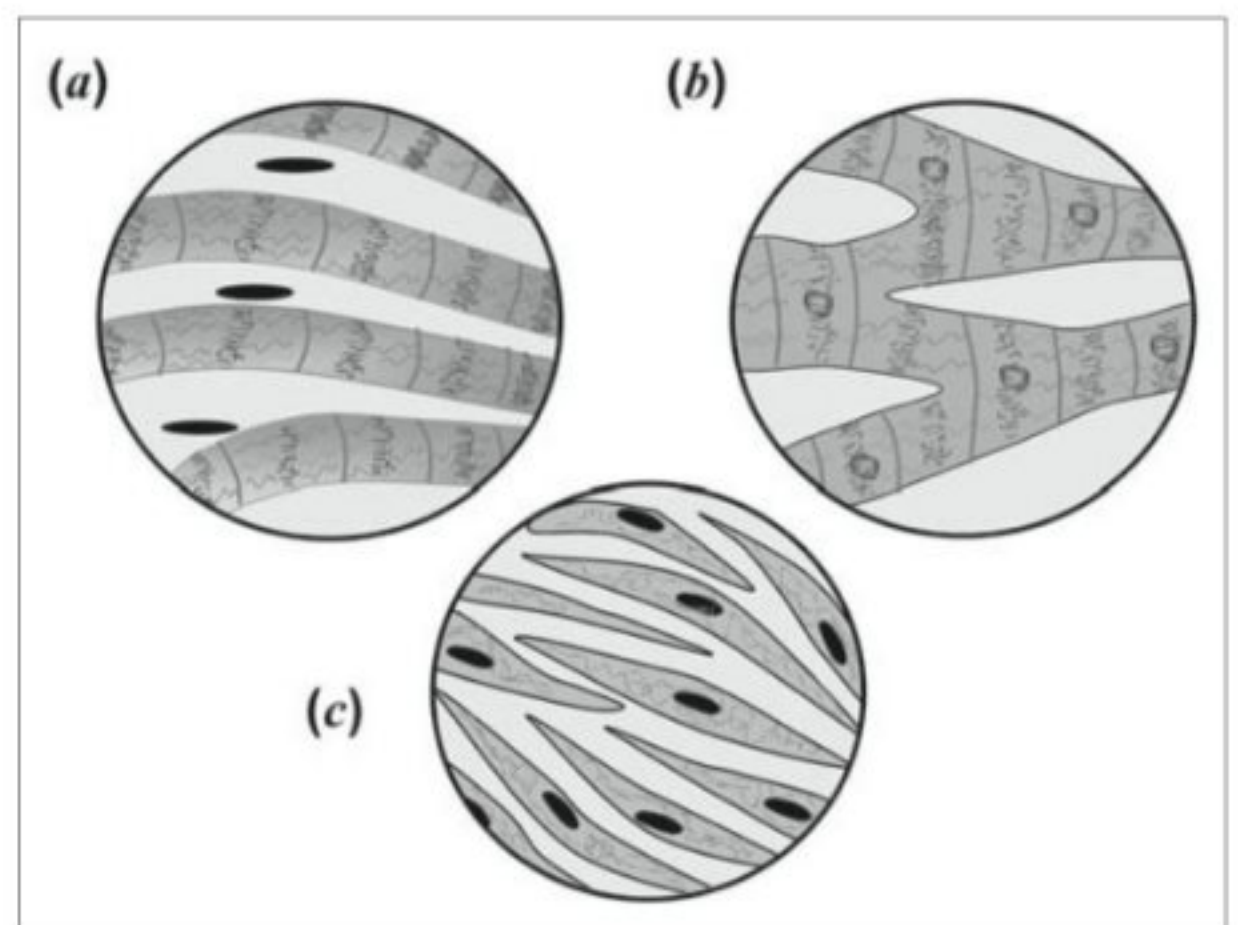


FIG. 8.1 Desenho esquemático mostrando cortes longitudinais dos três tipos de músculos: (a) esquelético, (b) cardíaco e (c) liso.

com diâmetro de 10 a 100 μm – são as fibras musculares estriadas. Nestas células as miofibrilas são dispostas longitudinalmente e formam feixes.

Como pode ser observado na Fig. 8.2a, todo músculo esquelético é revestido por uma lâmina delgada de tecido conjuntivo, rico em fibras colágenas, é o **epimísio**, que manda septos para o seu interior. Tais septos formam lâminas mais delgadas, que envolvem grupos de fibras musculares, dividindo o músculo em pequenos feixes chamados de **fascículos musculares**. O envoltório de cada feixe é denominado **perimísio**. Cada fibra muscular, por sua vez, é envolvida pelo **endomísio**, que é uma membrana muito delgada de tecido conjuntivo.

O **músculo estriado cardíaco** (Fig. 8.1b) forma a maior parte do coração dos vertebrados. É innervado pelo sistema nervoso autônomo, sendo seu controle involuntário. É constituído por células alongadas que se anastomosam irregularmente. Também apresentam estriações transversais, mas possuem só um ou dois núcleos centrais.

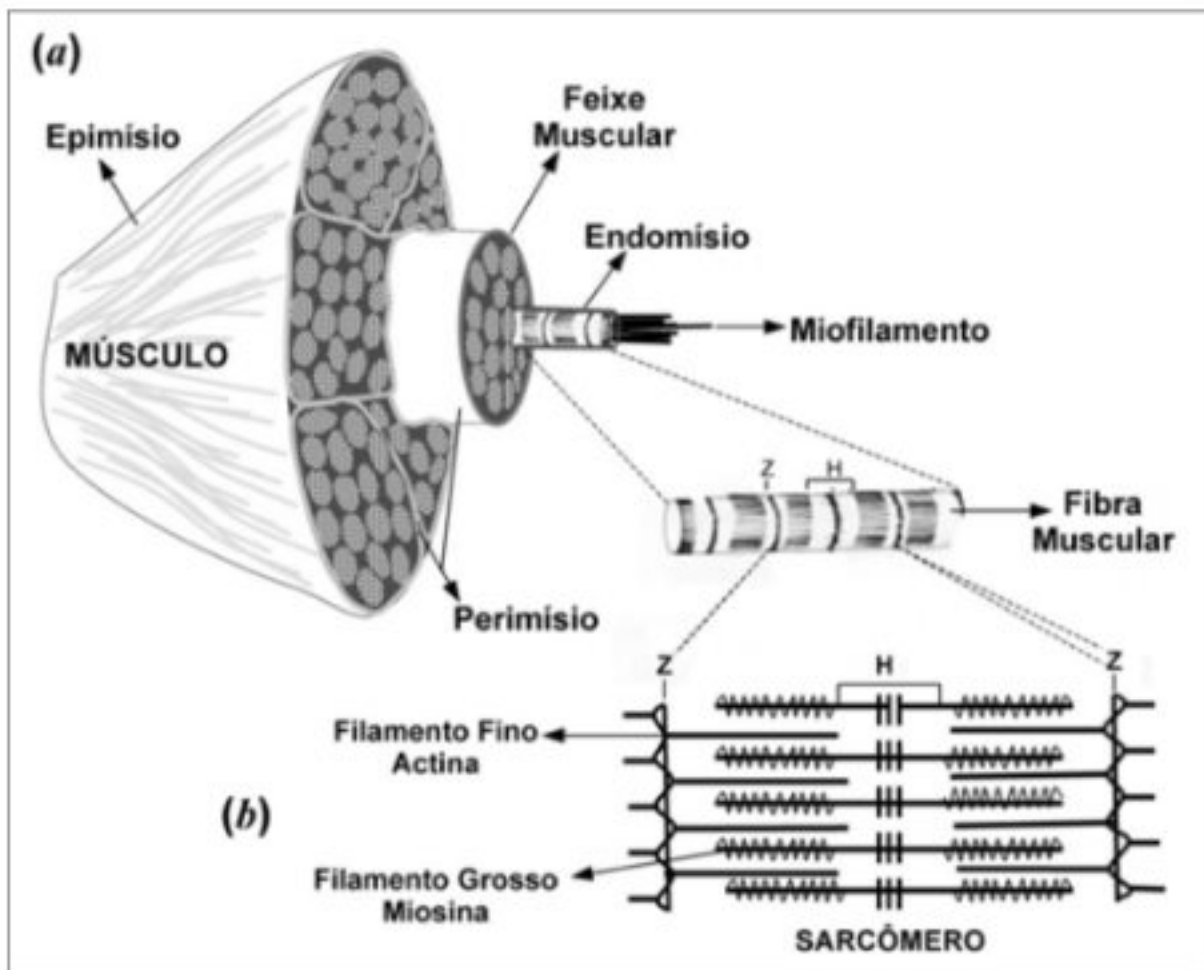


FIG. 8.2 (a) Estrutura e organização do músculo estriado esquelético. (b) Estrutura de um sarcômero: os filamentos finos e grossos.

O **músculo liso** (Fig. 8.1c) é involuntário, sendo também inervado pelo sistema nervoso autônomo, e é encontrado em praticamente todos os tecidos: na pele, nos órgãos de uma forma geral, nos vasos sanguíneos etc. As fibras musculares lisas apresentam diâmetro até 30 vezes menor do que o das fibras esqueléticas e são milhares de vezes mais curtas. É formado pela associação de células longas fusiformes (5-10 cm de diâmetro e 80-200 cm de comprimento) que, em geral, se dispõem em camadas, sobretudo nas paredes dos órgãos ocos. Cada célula apresenta um núcleo longo e central e feixes de

miofilamentos que cruzam em todas as direções, formando uma trama tridimensional.

ESTRUTURA DA FIBRA MUSCULAR ESQUELÉTICA

No sarcoplasma da fibra muscular esquelética há muitas **miofibrilas** contráteis (de algumas centenas a vários milhares), constituídas por dois tipos de filamentos protéicos: o **filamento grosso** e o **filamento fino**. Estes são dispostos um ao lado do outro, como mostrado pela Fig. 8.2b, e são constituídos por moléculas polimerizadas de proteína, sendo responsáveis pela contração muscular.

As miofibrilas são constituídas pela justaposição de filamentos grossos e filamentos finos protéicos.

Os filamentos grossos são compostos por **miosina**, já os finos contêm três proteínas: a **actina**, a **tropo-actina** e a **tropo-miosina**. Em cada miofibrila são encontrados cerca de 1.500 filamentos de miosina e 3.000 filamentos de actina. O arranjo entre os filamentos grossos e finos é bem característico e se repete longitudinalmente através da miofibrila, sendo cada unidade desta denominada **sarcômero**. Esse arranjo entre os filamentos origina um padrão bem definido de estrias transversais que se alternam, dando um aspecto, ao microscópio ótico, de bandas claras e escuras em alternância, fato este que sugeriu a denominação de estriado para esse tipo de músculo.

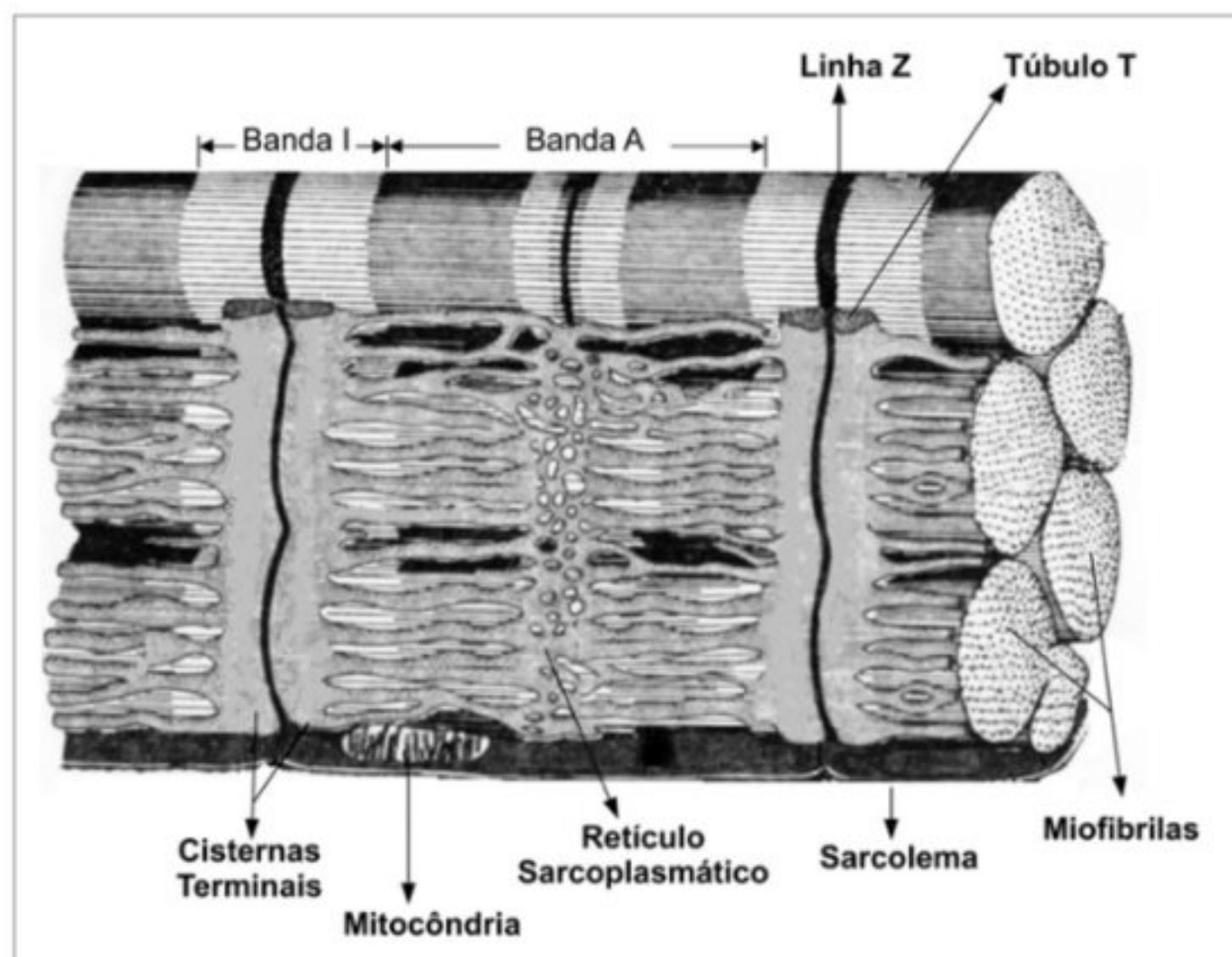


FIG. 8.3 Esquema mostrando o sistema retículo sarcoplasmático e túbulo transversal. Os túbulos longitudinais terminam em grandes cisternas, que mantêm contato com os túbulos transversos (túbulos T). Os túbulos T se comunicam com o meio extracelular.

Os filamentos grossos são constituídos por miosina e os filamentos finos, por actina, tropomiosina e troponina.

No sarcoplasma, além das miofibrilas, existem os constituintes intracelulares comuns (mitocôndrias etc.) e o fluido sarcoplasmático contém grandes quantidades de K^+ , Mg^{++} , fosfato e enzimas protéicas. A Fig. 8.3 mostra um esquema da estrutura interna de uma fibra muscular esquelética. Nesta é possível observar que o **retículo sarcoplasmático** é uma extensa rede de túbulos (do tipo do retículo endoplasmático), que se dispõe longitudinalmente em relação às miofibrilas. Tem uma organização especial de extrema importância para a contração muscular e funciona como um reservatório de íons cálcio (Ca^{++}). Os túbulos longitudinais terminam em grandes cisternas. Estas, por sua vez, entram em contato com os túbulos transversos (ou túbulos T), os quais se comunicam com o meio extracelular, pois são, na realidade, invaginações da membrana celular. No caso do músculo esquelético de mamífero, são encontrados dois túbulos T por sarcômero.

O retículo sarcoplasmático é uma extensa rede de túbulos dispostos longitudinalmente às miofibrilas, que funciona como reservatório de Ca^{++} .

Componentes dos Filamentos Finos

A **actina** é a molécula central da complexa estrutura formada pelas três proteínas que compõem o filamento fino, como pode ser observado na Fig. 8.4a. A **tropomiosina** é uma molécula que se enrola em espiral em torno da actina e a **troponina** fica presa à molécula de tropomiosina. A polimerização da actina dá formação a uma estrutura molecular

em dupla hélice que contém sítios de ligação com a miosina. É uma estrutura longa e fibrosa (actina F), formada por duas cadeias de monômeros globulares (actina G), torcidas uma sobre a outra em hélice dupla.

A **tropomiosina** é uma molécula longa e fina, formada por uma cadeia polipeptídica em forma alfa-hélice (α -hélice). Duas cadeias de tropomiosina se enrolam em volta da actina, formando uma estrutura em dupla hélice sobre a actina. Este arranjo cobre o sítio de ligação para a miosina que existe na actina, impedindo a ligação actina/miosina.

A **troponina** é uma molécula complexa, de estrutura globular, contendo três subunidades: a **troponina T** (TnT), a **troponina C** (TnC) e a **troponina I** (TnI). A primeira tem forte afinidade com a tropomiosina, a segunda tem grande afinidade pelo Ca^{++} e a terceira, com afinidade com a actina, sobrepõe o sítio de interação entre a actina e a miosina. Assim, a troponina regula o bloqueio do sítio de ligação feito pela tropomiosina.

Componentes dos Filamentos Grossos

O filamento grosso (Fig. 8.4b) é composto por aproximadamente duzentas moléculas de **miosina**, que é uma molécula grande e complexa, composta de dois fragmentos: a **meromiosina leve** e a **meromiosina pesada**. A leve corresponde à maior porção em bastão da molécula e a pesada contém a saliência globular (a cabeça) e mais uma pequena parte do bastão.

MECANISMO BÁSICO DA CONTRAÇÃO MUSCULAR

No interior da fibra muscular esquelética (Figs. 8.2 e 8.3), cada miofibrila é constituída por inúmeros **sarcômeros**, que

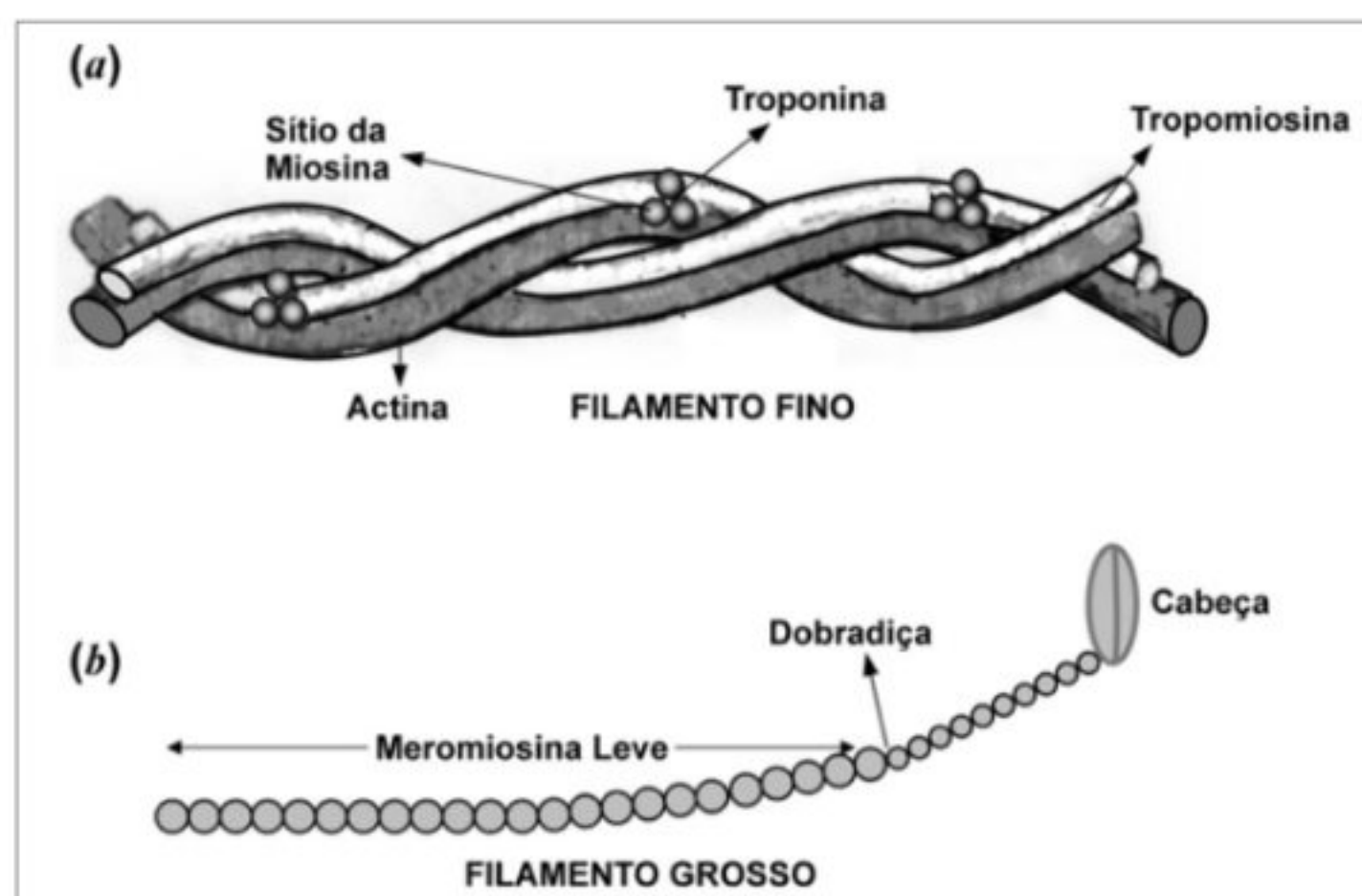


FIG. 8.4 (a) Filamento fino ou de actina, formado por duas cadeias helicoidais de actina-F e por duas cadeias de tropomiosina, que ficam nos sulcos entre as cadeias de actina. Existem vários complexos troponina fixando a tropomiosina à actina. (b) Filamento de miosina – combinação de várias moléculas de miosina.

são os segmentos entre duas linhas Z consecutivas. O sarcômero é a menor porção da fibra muscular com capacidade de contração e distensão. Consiste em filamentos finos e grossos que se fixam às membranas nas linhas Z e se intercalam e se sobrepõem parcialmente ao longo do diâmetro da fibra.

Convencionalmente, o sarcômero é dividido em bandas, com base no seu aspecto ao microscópio. As regiões extremas (mais próximas das linhas Z) do sarcômero são chamadas **banda I** e contêm apenas filamentos de actina. Toda a faixa central do sarcômero, a partir da **banda I**, é chamada **banda A**, onde há filamentos de actina e miosina. A região estreita no centro da **banda A** ocupada apenas por miosina é chamada de **banda H**.

Segundo a **teoria dos filamentos deslizantes**, a contração muscular é o resultado do deslizamento dos filamentos finos sobre os grossos, que modifica o grau de superposição entre os dois conjuntos de filamentos, pois os filamentos finos são impelidos a se mover para dentro dos filamentos grossos, aumentando a interdigitalização entre eles. Isto causa o encurtamento do sarcômero, pela aproximação entre duas linhas Z consecutivas (Fig. 8.2b). Esse deslizamento é causado por forças atrativas que se desenvolvem entre os filamentos de actina e de miosina, devido à ativação de sítios específicos nessas moléculas. Durante o repouso da célula, as forças atrativas entre os filamentos de actina e de miosina estão neutralizadas nas regiões correspondentes à banda I e à banda H.

A contração muscular resulta do deslizamento dos filamentos de actina sobre os de miosina, modificando o grau de superposição entre os dois filamentos.

O mecanismo da contração muscular começa com a chegada de potenciais de ação à junção neuromuscular, o que provoca a liberação de neurotransmissor. A ação desta molécula na placa motora vai originar *potenciais de ação* que, propagando-se pela membrana da fibra muscular, penetram pelos *túbulos T* (Fig. 8.3). A passagem desses potenciais nas vizinhanças dos *retículos sarcoplasmáticos* promove a abertura de canais de Ca^{++} , causando a liberação de grandes quantidades deste íon do retículo sarcoplasmático para o sarcômero. O Ca^{++} então se liga à *tropomiosina* C e desenvolve uma mudança conformacional do *complexo tropomiosina-tropomiosina*, liberando os sítios de ligação para a *actina* da molécula de *miosina* que estavam bloqueados pelo referido complexo. O Ca^{++} também ativa a *enzima ATPase* associada à molécula de *miosina*, que catalisa a hidrólise do ATP em ADP e fosfato inorgânico ($\text{ADP} + \text{Pi}$) e libera sua energia química acumulada, que é utilizada para a *interação actina/miosina*.

Assim, o processo de contração envolve a *interação cíclica* entre as moléculas de *actina* e *miosina*, que se ligam por **pontes cruzadas** nos sítios próprios para o estabelecimento dessas pontes. Em paralelo, uma molécula de ATP se liga em um sítio específico na cabeça da miosina, onde o ATP também

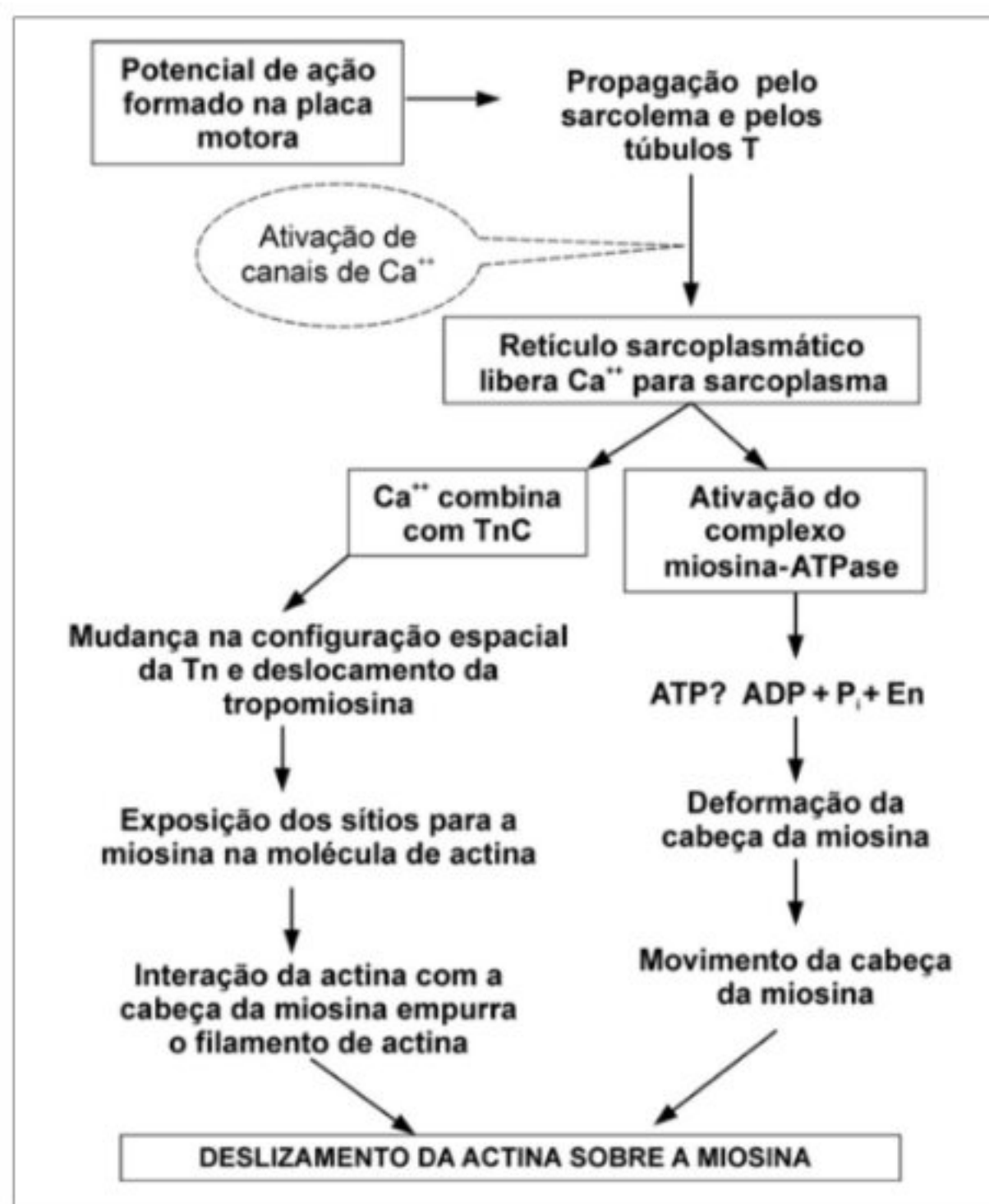


FIG. 8.5 Esquema sumário da sequência de eventos celulares envolvidos no mecanismo da contração muscular.

é hidrolisado em ADP e P_i , que permanecem fixos à cabeça, ocupando o sítio. Este estado permite que a cabeça se estenda em direção ao filamento fino. O esquema da Fig. 8.5 sintetiza a sequência de eventos celulares envolvidos no mecanismo da contração muscular.

Assim, em cada momento, apenas um pequeno número de cabeças de miosina se alinha com os sítios de ligação da actina. À medida que as cabeças de miosina movimentam a actina, novos locais para formação das pontes actina-miosina aparecem. Uma dada ponte de actina-miosina só se desfaz depois que a miosina se une à nova molécula de ATP; esta ação determina também a volta da cabeça de miosina para sua posição primitiva, preparando-se para um novo ciclo. Logo que cessa a transmissão nervosa, o cálcio é imediatamente rebombeado para o interior do retículo sarcoplasmático, e o músculo começa a relaxar.

Como visto anteriormente, a energia para a contração muscular é suprida pelo ATP produzido pelo metabolismo energético. O ATP é necessário para a ligação e a separação da miosina e actina, sendo, portanto, importante também para o relaxamento muscular. A parada do metabolismo e produção de ATP é o motivo da rigidez característica do cadáver (*rigor mortis*), ficando a miosina unida à actina.

Normalmente, a quantidade de ATP presente nas células musculares é suficiente para atender apenas alguns segun-

dos de atividade muscular. Mas há uma outra molécula que funciona como *reserva energética nas células musculares*, é a **fosfocreatina** (**fosfato de creatina** ou **creatina-fosfato**), que transfere fosfato para as moléculas de ADP, sendo uma fonte rápida de ATP. Durante o trabalho muscular, as células musculares repõem seus estoques de ATP e de fosfocreatina pela intensificação da quebra do glicogênio armazenado e da respiração celular.

A fosfocreatina é a molécula de reserva energética das células musculares, pois transfere fosfato para as moléculas de ADP, sendo uma fonte rápida de ATP.

CARACTERÍSTICAS DOS MÚSCULOS ESQUELÉTICOS

No músculo estriado esquelético como um todo, a força da contração é determinada por dois fatores: (1) pelo número de fibras motoras ativadas e (2) pelo nível de contração de cada fibra, o que depende da quantidade de Ca^{2+} disponível.

Cada fibra muscular é innervada por uma fibra nervosa, mas essa mesma fibra nervosa inerva mais de uma fibra muscular. O conjunto formado por uma fibra nervosa e as fibras musculares por ela innervadas é denominado **unidade motora**. Dá-se o nome de **relação de inervação** de um músculo à razão entre o número de fibras nervosas e o número de fibras musculares. Quanto menor a relação de inervação de um músculo maior é a precisão de seus movimentos, pois maior a possibilidade de variação da intensidade da contração. A menor relação de inervação conhecida é 1/3, que é encontrada nos músculos do olho. Já nos músculos da coxa, a relação de inervação pode ser de 1/200.

Os movimentos do corpo resultam do funcionamento coordenado de músculos flexores e extensores, de forma que, durante o movimento de um segmento corporal, há músculos que contraem, enquanto outros estiram. No cotovelo, por exemplo, quando o bíceps (músculo localizado na parte anterior do braço) contrai, ele flexiona o cotovelo, puxando o antebraço para cima. Simultaneamente, o tríceps (músculo posterior do braço) se alonga e estende o cotovelo, contribuindo para esse movimento do antebraço.

Classificação dos Músculos nas Contrações

Em geral, um músculo se fixa em ossos, nas proximidades de uma articulação, que deve sofrer alteração de ângulo com a contração desse músculo. O ponto de fixação do músculo mais próximo (ou proximal) do eixo do corpo é chamado de **origem** do músculo e o ponto de fixação distal é a sua **inserção**.

De acordo com a participação em um dado movimento, um músculo pode ser classificado em agonista, antagonista e sinergista. O **agonista** é o músculo ou grupo muscular princi-

pal do movimento ou da postura corporal. É o músculo que se contrai ativamente para produzir o movimento. Exemplo: o bíceps é o agonista no movimento de levantamento do antebraço em direção ao braço, isto é, no fechamento da articulação do cotovelo. O **antagonista** é um músculo ou grupo muscular que *possui a ação anatômica oposta à do agonista*. Em geral, é o músculo que está relaxando durante o movimento para auxiliar a contração do agonista. Exemplo: o tríceps é o antagonista no movimento de levantamento do antebraço em direção ao braço, sendo antagonista do bíceps neste movimento. O **sinergista** é o músculo que *contrai junto com o agonista*, mas não é o músculo principal do movimento ou postura. Normalmente, existe mais de um músculo sinergista em um movimento articular.

Tipos de Contração

De acordo com o movimento e a tensão muscular, há dois tipos básicos de contração: a contração isométrica e a contração isotônica. A **contração isométrica** é aquela que *produz força sem alterar macroscopicamente o comprimento do músculo ou o ângulo da articulação*, sendo, por isso, também chamada de contração estática ou de sustentação. É a contração associada à manutenção da postura e de sustentação de pesos sem movimento do membro. A **contração isotônica** altera o comprimento macroscópico do músculo sem alterar a sua força aparente. Pode ser subdividida em contração **concêntrica** ou **excêntrica**. A **contração excêntrica** é a contração isotônica chamada de *contração dinâmica negativa ou de alongamento*. É o caso do bíceps, quando um indivíduo leva um copo da boca até a mesa. A **contração concêntrica** é a contração isométrica chamada de *contração dinâmica positiva ou de encurtamento*. É o caso do bíceps, quando um indivíduo está levando um objeto até a boca.

Se um objeto for movimentado por contração excêntrica, a força muscular gerada para o movimento será sempre menor do que a resistência que o objeto oferece. Já se o movimento de um objeto for executado por meio de contração concêntrica, a força muscular gerada será sempre maior do que a resistência gerada pelo objeto.

PROPRIOCEPTORES

Os proprioceptores são mecanorreceptores encontrados nas articulações, nos músculos e tendões, sendo sensíveis a alterações de tensão e deformação mecânica nas estruturas nas quais estão localizados. A presença desses receptores nos músculos e articulações é fundamental para a transmissão da informação que permite a análise da posição e tensão articulares e dos movimentos dos músculos. Os receptores articulares são, em geral, relacionados com a propriocepção consciente, sendo os mais importantes para isto o *corpúsculo de Paccini* e as *terminações de Ruffini*. Já os receptores musculares e tendi-

nosos são envolvidos com a propriocepção não-consciente, estando associados com a via somestésica espino-cerebelar, formando um sistema de grande importância para a coordenação motora dos movimentos. São eles os *fusos musculares* e os *órgãos tendinosos de Golgi*.

Fusos Musculares

Os fusos musculares são estruturas fusiformes de cerca de 4 a 7 mm de comprimento e 80 a 200 μ m de espessura (Fig. 8.6). São constituídos por um componente muscular envolvido por uma cápsula delgada e um componente nervoso.

O componente muscular é chamado de *feixe intrafusar* e é constituído por 3 a 10 fibras musculares muito pequenas, que se inserem no endomísio das fibras musculares esqueléticas adjacentes, ou fibras musculares extrafusais. O componente nervoso é formado por fibras aferentes (fibras aferentes fusais) e eferentes (fibras fusimotoras) e inerva as fibras musculares intrafusais. As fibras aferentes são tanto do tipo Ia como do tipo II. As fibras eferentes são fibras nervosas delgadas do tipo gama (γ). A região central de cada uma das fibras musculares intrafusais é pobre em filamentos de actina e miosina, não se contraindo quando as extremidades o fazem. Nas extremidades, essas fibras são estimuladas pelas *eferentes fusimotoras*. A porção receptora de fuso é localizada na parte média entre suas duas extremidades, onde não há elementos contráteis.

O fuso é estimulado de duas maneiras diferentes: (1) pelo estiramento de todo o músculo, que causará o alongamento do fuso, e o estiramento da parte mediana do fuso excitará as fibras aferentes; (2) pela contração do músculo sem alteração do seu comprimento, que provoca a contração das porções terminais, ou extremidades, das fibras musculares intrafusais. Essa contração nas extremidades do fuso causa o estiramento da porção mediana do fuso, o que excita o receptor.

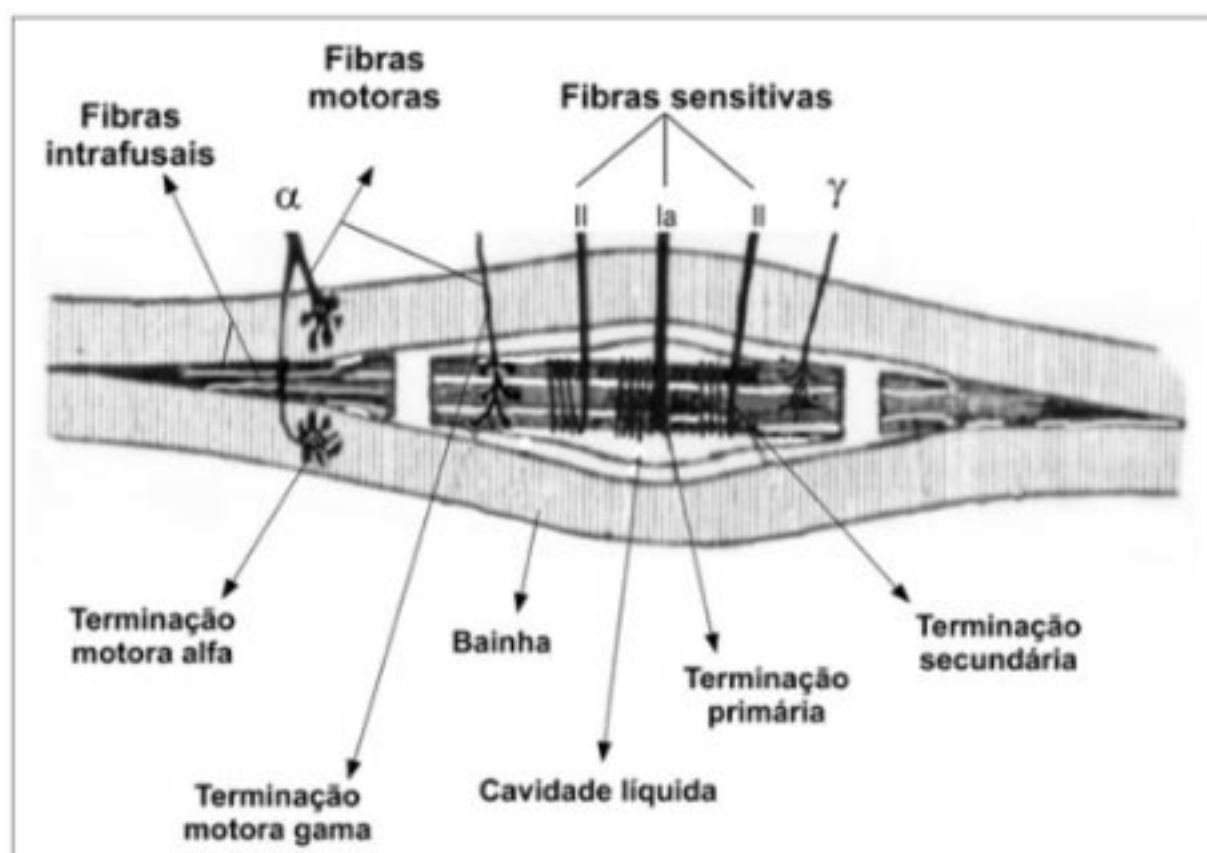


FIG. 8.6 Fuso muscular e suas relações com as fibras sensoriais e motoras do próprio fuso.

Órgão Tendinoso de Golgi

São receptores que se localizam dentro dos tendões musculares e imediatamente adiante de suas inserções nas fibras musculares. Geralmente existe uma média de 10-15 fibras musculares conectadas em série com cada órgão tendinoso, que é estimulado pela tensão produzida por esse pequeno feixe de fibras. O órgão tendinoso detecta a tensão muscular e o fuso muscular detecta principalmente a variação no comprimento das fibras musculares.

CARACTERÍSTICAS DOS MÚSCULOS LISOS

Variações na disposição das células e seus envoltórios permitem a construção de um tecido muscular liso adequado para que cada órgão desempenhe eficientemente sua função. De forma reduzida, é possível dizer que os músculos lisos atuam no organismo controlando ou promovendo: (1) os movimentos dos órgãos e dos líquidos corporais e (2) a secreção de produtos de certos órgãos e glândulas.

A estrutura de um músculo liso pode ser tão simples, como a encontrada nas paredes dos vasos sanguíneos e nas vias respiratórias, ou muito complexa, de forma a permitir a contração global de um órgão. No músculo liso das paredes das artérias e veias, as células musculares se dispõem circularmente, isto é, de forma a orientar a contração no sentido da redução no diâmetro do vaso. A camada muscular desses vasos pode consistir em uma única camada de células, como nas artérias de pequeno calibre, ou de várias camadas de células, como nas artérias de grosso calibre. A redução do diâmetro pode variar desde um leve estreitamento da luz do vaso até a sua obstrução completa, sendo um mecanismo de regulação do fluxo de sangue através dos vasos. Da mesma forma, o músculo liso pode regular o fluxo de ar que circula pelas vias respiratórias e pode funcionar como um esfíncter, como no caso da íris do olho.

O *esfíncter* é um músculo formado pelo espessamento da porção muscular da parede de certos órgãos ocos ou tubulares, com a função de restringir algum tipo de fluxo através do órgão, que pode até ser completamente interrompido por muito tempo. O mais importante neste tipo de músculo é que o trabalho de contração tem um custo metabólico muito baixo. Além do esfíncter da íris, o esfíncter anal e o urinário são dois exemplos bem conhecidos desse tipo de estrutura, mas ao longo do trato digestivo há outros esfíncteres: pilórico, ileocecal etc.

Uma outra forma de estruturação do músculo liso é a combinação de uma camada circular, localizada mais internamente, justaposta a uma camada longitudinal, como é encontrado ao longo de todo o trato digestivo. A primeira camada é mais espessa e mais potente na contração do que a segunda. Este tipo de arranjo permite que a alternância coordenada de contrações e relaxamentos dessas duas camadas resulte em um movimento propulsor e misturador do conteúdo no trato. No tipo mais complexo de organização do músculo liso, as células

las se dispõem em diversas orientações e camadas, como no útero. O resultado dessa organização é um sistema contrátil bem coordenado, capaz de reduzir uniformemente o órgão.

O mecanismo de contração dos músculos lisos é análogo ao dos músculos esqueléticos, pois se baseia no deslizamento de filamentos de miosina sobre os de actina. Entretanto, a distribuição e o arranjo desses filamentos no interior das células diferem nos dois casos, além de serem diferentes a relação entre as quantidades de actina e miosina e a relação entre os seus diâmetros.

A unidade contrátil na célula muscular lisa é semelhante à da estriada em composição, mas difere estruturalmente, pois não apresenta a regularidade na disposição dos seus filamentos. No músculo liso, os filamentos de actina estão unidos a estruturas chamadas de **corpúsculos densos**, que, vistos ao microscópio, são pequenas áreas escuras presentes no citoplasma dessas células. Esses corpúsculos *desempenham o papel da linha Z do músculo estriado, pois ancoram os filamentos finos*. Alguns filamentos de actina se aderem à membrana celular e outros se mantêm unidos através de pontes cruzadas com a miosina, que se estendem de uma célula para outra. Assim, essas pontes de miosina, que são pontos de conexão intercelular, podem tracionar os filamentos de actina e transmitir força de contração de uma célula para outra, gerando uma contração conjunta. Esse acoplamento mecânico confere à célula lisa uma capacidade de encurtamento bem maior do que a da célula esquelética.

No sistema de transmissão de força e contração do músculo liso há grupos de filamentos que ficam ancorados pelos *corpúsculos densos no interior das células*, e os grupos próximos às margens da célula se ancoram em *corpúsculos densos presos à membrana*. O sistema contrátil se dispõe obliquamente ao eixo longitudinal da célula. Composto o tecido, fora das células, há regiões em que as células são associadas por cordões de tecido conjuntivo e em outras, por **colágeno** e **elastina**, que são duas proteínas características da matriz, ou estroma, do tecido conjuntivo e se distribuem por todo o espaço extracelular de outros tecidos. O **tecido conjuntivo**, ou **conectivo**, é encontrado em todos os outros tecidos, sendo um tecido de preenchimento que conecta as células e proporciona integridade ao tecido que está preenchendo. O arranjo entre as células musculares e suas disposições dentro do tecido gera uma contração global do músculo que atende às suas funções.

Classificação dos Músculos Lisos

De acordo com o nível de acoplamento elétrico, os músculos lisos podem ser classificados em unitário e de múltiplas unidades.

O **músculo liso unitário** apresenta alto grau de acoplamento entre as células, que contrai todas ao mesmo tempo. Nas membranas celulares há pontos de adesão em **junções**

abertas, por onde fluem diretamente íons de uma célula para outra. Dessa forma, os potenciais de ação se propagam de uma fibra para a outra, porque as células se unem formando um sincício funcional, que é um arranjo celular que permite que muitas células se comportem como células únicas. Esse tipo de músculo forma a maioria das vísceras do corpo (órgãos do trato digestivo, urinário, útero, vasos sangüíneos etc.). O **músculo de múltiplas unidades** tem poucas comunicações célula a célula e cada uma delas se contrai independentemente das outras, estando sua contração, geralmente, sob o controle de estimulação do tipo do músculo esquelético. Suas fibras são completamente separadas por endomísios. Exemplos desse tipo são o músculo da íris e os músculos piloeoretos.

Inervação e Mecanismo de Contração do Músculo Liso

A inervação da musculatura lisa é feita, em quase toda sua totalidade, pelo sistema nervoso autônomo. No músculo liso não há junções neuromusculares altamente estruturadas, como as dos músculos esqueléticos. As fibras nervosas autônomas percorrem toda extensão do tecido e fazem contato com as fibras musculares lisas por meio de **junções comunicantes** (*gap junctions*) em pontos ao longo dessas fibras, onde há expansões ou varicosidades. Essas junções são locais de liberação de neurotransmissor, em resposta aos potenciais de ação que se propagam pelas fibras nervosas. O neurotransmissor é liberado e, então, se difunde para as células musculares. Existem dois neurotransmissores relacionados com o funcionamento da musculatura lisa: a **acetilcolina** e a **noradrenalina**.

Considerando que as células musculares lisas são muito pequenas e numerosas, muitas dessas células não são alcançadas pelo neurotransmissor liberado pela fibra nervosa, mas são estimuladas pela comunicação célula-célula através das **junções comunicantes**. No músculo liso, a *transmissão neuromuscular é um processo relativamente lento, servindo, na maioria dos casos, para modificar o ritmo da atividade muscular*.

As **junções comunicantes** dos músculos lisos são estruturas transitórias, pois *podem se formar e desaparecer*, com o passar do tempo. Essa transitoriedade pode ser controlada por efeito hormonal. Um exemplo disso é o controle hormonal das junções no útero, que são raras ao longo da gravidez, mas com a proximidade do momento do parto, o número e o tamanho dessas junções aumentam muito, diminuindo depois do parto.

O mecanismo básico de geração de potenciais de ação no músculo liso é o mesmo do músculo esquelético. Porém, os perfis desses potenciais podem diferir. Há células musculares lisas que apresentam *potenciais com maior tempo de repolarização*, são os *potenciais em platô*, como mostrado na Fig. 8.7, que prolongam a contração.

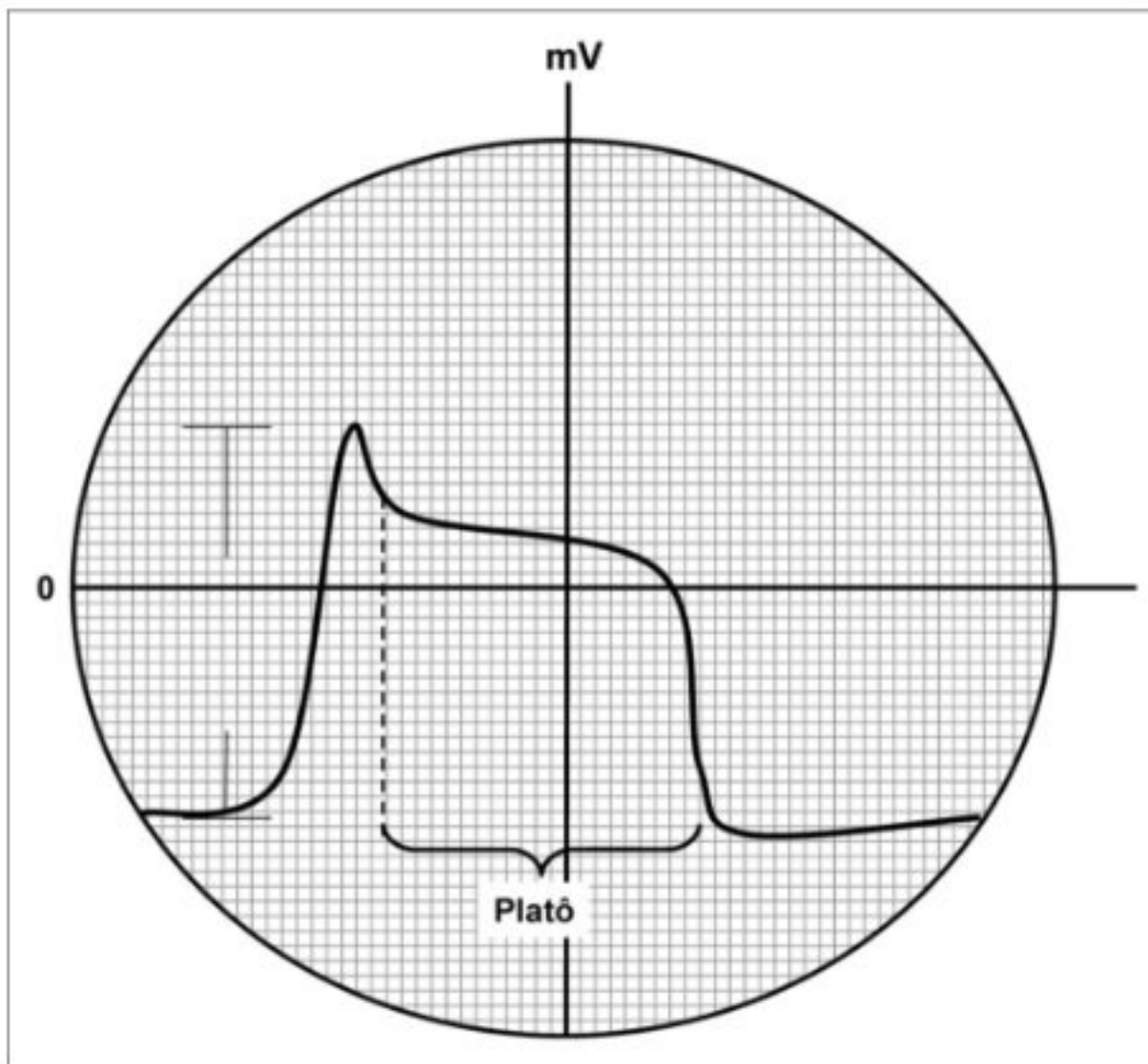


FIG. 8.7 Potencial de ação de uma célula lisa: potencial em platô.

Os **potenciais em platô** se devem a dois fatores importantes: (1) as membranas das células musculares lisas apresentam mais canais de Ca^{++} voltagem-dependentes do que canais de Na^+ e (2) esses canais de Ca^{++} abrem e fecham mais lentamente do que os canais de Na^+ . O fato de a relação entre o número de canais de Ca^{++} e o número de canais de Na^+ ser maior na membrana da célula muscular lisa do que na membrana do neurônio torna essa célula muscular mais sensível a variações de concentração de Ca^{++} plasmática do que as nervosas. Todos os processos envolvidos no controle da contração muscular lisa são altamente dependentes do Ca^{++} , sendo influenciados pelas trocas de Ca^{++} entre os meios intra e extracelulares, bem como pela liberação do Ca^{++} intracelular.

O principal local de armazenamento de Ca^{++} intracelular é o retículo sarcoplasmático. Em alguns músculos lisos, a capacidade desta organela é pequena, sendo o funcionamento desses músculos muito dependente do Ca^{++} extracelular. A penetração do Ca^{++} na célula se dá por várias vias, incluindo os canais regulados por voltagem e por certos ligantes, além de alguns canais de escoamento passivo, que permitem a entrada contínua de pequenas quantidades do cálcio extracelular.

Quanto ao mecanismo de contração, na maioria das células musculares lisas, a **calmodulina** desempenha a função da **troponina** das células estriadas. Com o aumento da concentração do Ca^{++} no citoplasma, a calmodulina se associa a esses íons

e ativa a **miosina quinase**, que é uma enzima capaz de promover a fosforilação das cabeças de miosina. Esta fosforilação permite o estabelecimento das pontes cruzadas actina-miosina. No citoplasma da célula lisa há uma enzima fosfatase, a **fosfatase miosínica**, que é responsável pela desfosforilação das cabeças de miosina. Quando a concentração citoplasmática do Ca^{++} cai, a atividade da miosina quinase é reduzida, já que o Ca^{++} se dissocia da calmodulina, e a desfosforilação se torna predominante, levando o músculo ao relaxamento. A intensidade da ativação da fosfatase é um determinante para o tempo de duração da contração.

Diferenças entre os Músculos Lisos e Esqueléticos

A diferença mais notável entre as células musculares lisas e as esqueléticas é, sem dúvida, referente às dimensões das mesmas. As células lisas são muitas vezes menores do que as esqueléticas. Outra diferença básica é a presença de **calmodulina** no citoplasma substituindo a **troponina**. Mas há importantes características fisiológicas que também diferem nesses músculos. A seguir, apontamos algumas delas.

Além de as células lisas serem muitas vezes menores do que as esqueléticas, nelas a calmodulina substitui a troponina.

A estrutura encontrada nas células musculares lisas confere a elas uma capacidade de encurtamento que pode chegar a 80% do seu comprimento, enquanto as células dos músculos esqueléticos encurtam menos de 30%. Além disso, a força máxima de contração normalmente é maior nos músculos lisos do que nos esqueléticos, embora a energia necessária para manter a contração no músculo liso seja menor. Além de a taxa de encurtamento ser maior no músculo liso, o tempo de duração do encurtamento também é mais longo (30 vezes o do músculo esquelético), pois a atividade ATPásica é menor no músculo liso, sendo também maior o intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de fixação dos filamentos. Isto porque, como já mencionado, o relaxamento muscular depende de ATP tanto quanto a contração.

Outra diferença bem conhecida entre esses dois músculos é a estimulação exclusiva por via neural do músculo esquelético, em contraste com a não exclusividade encontrada na musculatura lisa. Os músculos lisos são também estimulados por ação hormonal, bem como respondem ao estiramento das fibras e às alterações químicas intracelulares. As células musculares lisas contêm uma diversidade de receptores químicos, para hormônios e outras substâncias, que, quando estimulados, podem desencadear ou inibir o processo contrátil.

Controle Motor – Córtex e Medula

O trabalho conjunto do córtex cerebral, dos gânglios da base, do cerebelo e de certas estruturas segmentares é responsável pelo controle de toda motricidade do nosso corpo. O planejamento desse controle requer informações sobre as condições dos diversos segmentos corporais, sejam os segmentos envolvidos diretamente no movimento, bem como aqueles que formarão a base do movimento, servindo de apoio e promovendo o equilíbrio do corpo no espaço. Para isto, os proprioceptores e o sistema vestibular fornecem continuamente sinais de retroalimentação, ou *feedback*, ao SNC sobre o movimento executado, contendo dados referentes ao estado estático-dinâmico dos segmentos. Esses sinais são usados para corrigir o movimento pretendido ao longo da sua execução, de forma a torná-lo preciso. O *feedback* do estado dinâmico dos segmentos é principalmente fornecido pelos órgãos tendinosos de Golgi, fusos musculares, além do sistema vestibular, mas os mecanorreceptores de tato e pressão localizados nas articulações também contribuem. Tais receptores são sensíveis à posição estática dos membros. Os órgãos tendinosos de Golgi e os fusos musculares são proprioceptores especializados e o sistema vestibular é constituído pelos órgãos otolíticos e canais semicirculares do labirinto da orelha interna.

Em animais inferiores, o dano causado sobre a capacidade de andar e correr pela remoção do córtex cerebral é muito pequeno. Já no homem, a lesão do córtex motor causa perda da capacidade motora das partes distais do corpo, mas não afeta os movimentos mais grosseiros. Entretanto, a lesão dos gânglios da base em conjunto com o córtex causa nítido prejuízo dos movimentos.

São tão numerosas as estruturas nervosas envolvidas no controle dos movimentos, e tão complexas as interações entre elas, que o estudo do sistema motor se torna uma tarefa difícil e árdua. Neste capítulo, faremos uma apresentação resumida da anatomia envolvida no controle motor, discutindo a participação de cada uma das estruturas na elaboração e execução dos movimentos em prol do funcionamento harmônico característico da movimentação voluntária do corpo humano.

CÓRTEX MOTOR E O CONTROLE DOS MOVIMENTOS

O controle da função motora do corpo humano é principalmente realizado pelo córtex cerebral, mais especificamente pelo córtex motor primário (ou área motora primária) e pela área pré-motora.

O córtex motor primário corresponde à área 4 de Brodmann, que fica localizada no **giro pré-central**, imediatamente anterior ao sulco central, como mostrado pela Fig. 5.11 (Cap. 5). O córtex motor secundário fica situado na **área pré-motora** (área 6) imediatamente anterior à área primária, e inclui a área de Broca (formada pelas porções triangular e opercular do giro frontal inferior, ver Fig. 5.2), responsável pela fala.

A estimulação de um dado ponto da área motora primária produz contração de um determinado músculo, ou grupo muscular específico, da metade oposta do corpo. Isto porque, como na área somestésica primária, há uma representação somatotópica no córtex motor primário. O homúnculo de Penfield da Fig. 5.13 mostra que os músculos dos membros inferiores são controlados pelo córtex da região medial do cérebro, dentro da fissura sagital, enquanto os músculos das partes superiores do corpo são controlados pelo córtex localizado mais lateralmente. É possível observar nesta figura que as mãos e a face são as regiões corporais que ocupam maior área de representação cortical e, por isto, são regiões de grande habilidade motora.

Sem o funcionamento perfeito do córtex, **movimentos de precisão** não podem ser executados, especialmente os delicados como os relacionados com a escrita. Os movimentos de responsabilidade cortical são, preponderantemente, do **tipo aprendido** e não do tipo estereotipado (que não varia), além de serem totalmente voluntários. Os **movimentos estereotipados** são simétricos, sem variações, como os movimentos da marcha normal.

O sistema motor é freqüentemente dividido em dois componentes: o piramidal e o extrapiramidal, que são dois conjuntos de estruturas cujas lesões produzem síndromes de características tais que justificam essa divisão.

O **sistema piramidal** é constituído pelo córtex motor e pelos tratos nervosos que conectam este córtex a estruturas motoras segmentares. Assim, os sinais motores são transmitidos do córtex para os núcleos motores do tronco encefálico e da medula espinhal por meio da **via piramidal**.

O córtex motor e os tratos da via piramidal formam o sistema piramidal.

O **sistema extrapiramidal** é constituído por várias estruturas subcorticais intimamente envolvidas no assessoramento ao córtex para o cumprimento da função motora. As estruturas consideradas como extrapiramidais são: os gânglios da base do telencéfalo (núcleo caudado, putame, globo pálido), o núcleo subtalâmico, a substância negra, o núcleo rubro, os núcleos vestibulares, os núcleos ventro-anteriores, ventro-lateral e centro-mediano do tálamo, as olivas bulbares e a formação reticular (especialmente a do bulbo e da ponte). As fibras eferentes que saem desses núcleos são consideradas fibras extrapiramidais, fazendo também parte desse complexo componente do sistema motor.

O sistema extrapiramidal é constituído pelas estruturas subcorticais intimamente envolvidas na função motora.

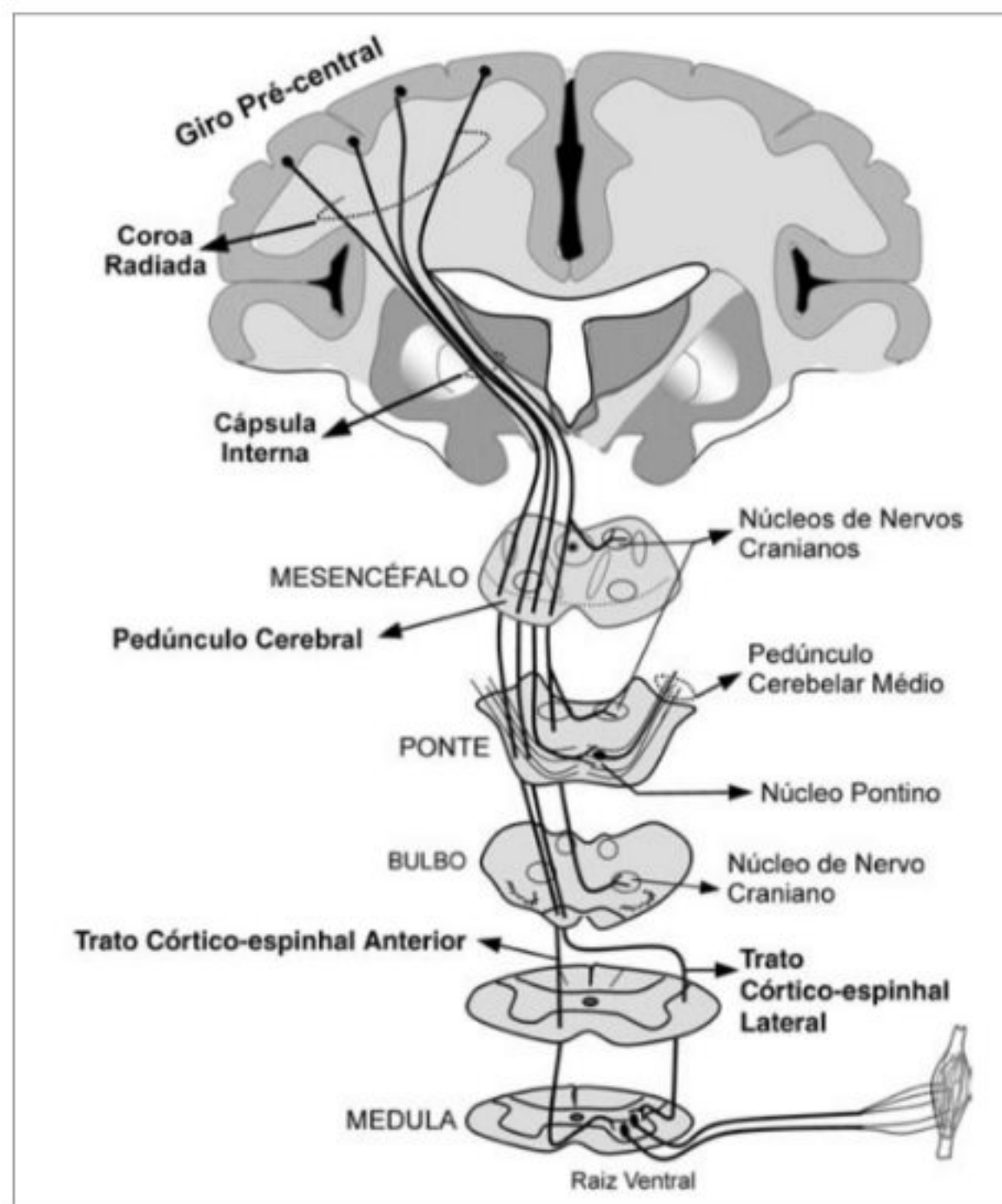


FIG. 9.1 Via Piramidal. Observar a formação dos pedúnculos cerebrais, o cruzamento das fibras na decussação piramidal e a formação dos tratos córtico-espinhais.

A Via Piramidal

A via piramidal é formada pelos pares de tratos: **córtico-espinhal**, **córtico-nuclear** e **córtico-pontino** (Fig. 9.1). Esses feixes contêm fibras originadas na área 4 de Brodmann (30% das fibras), na área pré-motora (30%) e em áreas somatossensoriais (40%), que são posteriores ao sulco central.

O **trato córtico-nuclear** emerge do córtex motor e termina nos núcleos motores de nervos cranianos, ao longo do tronco encefálico. As fibras córtico-nucleares se destinam aos núcleos de nervos cranianos responsáveis pela motricidade da maioria dos músculos voluntários da cabeça, são eles: o núcleo oculomotor (III par), o núcleo troclear (IV par), o núcleo abducente (VI par, envolvido com os movimentos oculares voluntários), o núcleo motor do trigêmeo (V par, movimentos mandibulares: fala e mastigatórios), o núcleo facial (VII par, movimentos voluntários da face: musculatura mímica), o núcleo acessório espinhal (XI par, movimento do pescoço) e o núcleo hipoglosso (XII par, movimentos voluntários da língua).

O **trato córtico-espinhal** é uma via direta, com origem no córtex motor, e que desce sem fazer sinapse até a medula espinhal. Na parte inferior do bulbo raquidiano e nos primeiros segmentos medulares, cerca de 80-85% dessas fibras de cada lado cruzam para o lado oposto. Este cruzamento é chamado de **decussação piramidal**. Em seguida, as fibras cruzadas descem pelos *funículos laterais*, formando os **tratos córtico-espinhais laterais** ou **cruzados** (Fig. 9.1), enquanto os 20-15% que não cruzam na decussação descem pelo funículo anterior, sob a denominação de **córtico-espinhais anteriores** ou **não cruzados**. Dessa forma, o córtex motor na metade esquerda do cérebro controla os músculos da metade direita do corpo, enquanto o córtex motor direito controla os músculos da metade esquerda. As fibras córtico-espinhais terminam na medula espinhal (Fig. 9.1), mais precisamente no corno anterior na substância cinzenta, e se relacionam com a motricidade voluntária do tronco e membros.

O **trato córtico-pontino** é oriundo de áreas do córtex motor e se dirige aos núcleos pontinos (na ponte), também no tronco encefálico. Desses núcleos surgem fibras que vão formar os **pedúnculos cerebelares médios**, que levam informações sobre as “intenções motoras” do córtex cerebral ao cerebelo, para que este possa promover a coordenação motora.

A via piramidal é formada pelos tratos córtico-nuclear, córtico-espinhal e córtico-pontino.

A Via Extrapiramidal

A via extrapiramidal medular é formada por todos os tratos que transmitem sinais motores para a medula espinhal com exceção do córtico-espinhal. Esses tratos incluem: o **trato rubro-espinhal**, dois **tratos retículo-espinhais** distintos, o **trato tecto-**

espinhal e o trato vestibulo-espinhal (ver lado direito da Fig. 6.7, Cap. 6). Todos são anteriores ao trato córtico-espinhal lateral, sendo encontrados, em sua maioria, no funículo anterior.

A via extrapiramidal é formada pelos tratos: rubro-espinhal, retículo-espinhal, tecto-espinhal e vestibulo-espinhal.

CONTROLE DOS MOVIMENTOS DE PRECISÃO E DA FALA

Durante todo o processo de aprendizagem de um movimento, o sistema nervoso sensorial avalia o grau de sucesso na sua execução. Todas as modalidades sensoriais são potencialmente úteis nessa avaliação, mas, sem dúvida, as informações mais frequentemente utilizadas são as visuais, as somestésicas (proprioceptivas e exteroceptivas), as vestibulares e as auditivas.

Todos os movimentos de precisão são aprendidos e sua execução necessita do controle freqüente executado pelo córtex motor.

Após a primeira tentativa de execução correta de um movimento, as tentativas subseqüentes serão já acompanhadas por revisões feitas a partir das informações sensoriais corretivas, colhidas durante a primeira tentativa. A repetição desse processo de tentativa e correção leva ao aperfeiçoamento do movimento. Dessa forma, o sistema sensorial desempenha grande papel no estabelecimento de todas as funções motoras de precisão e aprendidas. O aumento da habilidade na execução de um ato motor leva ao aumento da velocidade na sua realização, em função desse processo de aprendizagem.

No caso de atividades que exijam movimentos muito rápidos, de forma que a resposta motora tenha que anteceder o tempo

necessário para o retorno da informação sensorial ou *feedback* sensorial para o cérebro, o córtex cerebral desenvolve blocos ou conjuntos de “padrões” de atividades motoras. Esses padrões podem ser selecionados e mobilizados pela consciência do ato motor desejado ou pelo pensamento. Uma vez iniciado o processo, uma seqüência ordenada de movimentos musculares será desencadeada, até que se esgote o conjunto de padrões ou se interrompa o processo voluntariamente. Um exemplo disso é o ato de escrever rapidamente. O primeiro movimento ativa o padrão de uma letra, os padrões referentes às outras letras vêm dentro do conjunto de padrões que representa a palavra a ser escrita. Quando ocorrer a ativação do padrão de uma letra errada para aquela palavra, observa-se que a escrita dessa letra é completada antes do reconhecimento do erro. Assim, a escrita de uma letra ou de uma frase é, na realidade, a ativação de uma seqüência de padrões de atividade motora já armazenada e memorizada em bloco ou conjunto representativo daquela letra ou frase. O armazenamento de tais padrões não envolve apenas o córtex motor (primário e pré-motor), mas também algumas áreas sensoriais, o córtex associativo e alguns centros motores mais profundos, como os gânglios da base.

A estimulação elétrica de pontos distintos do córtex pré-motor produz padrões de movimentos de precisão, em especial das mãos e formação das palavras durante a fala. O **córtex pré-motor** é considerado a parte do cérebro relacionada com os movimentos aprendidos que podem ser executados com extrema rapidez. Entretanto, a essencialidade do sistema sensorial para a resposta motora é de tal dimensão, que se torna inviável a separação dessas duas funções ao nível do córtex cerebral, sendo comum referência à **área sensório-motora** do córtex.

Dentre as áreas envolvidas no controle dos mecanismos de memória de seqüências de padrões de atos motores encontramos a **área de Wernicke** (Fig. 9.2), localizada na fronteira dos lobos parietal, occipital e temporal e classificada como área associativa do córtex. A **área de Wernicke** é considerada a

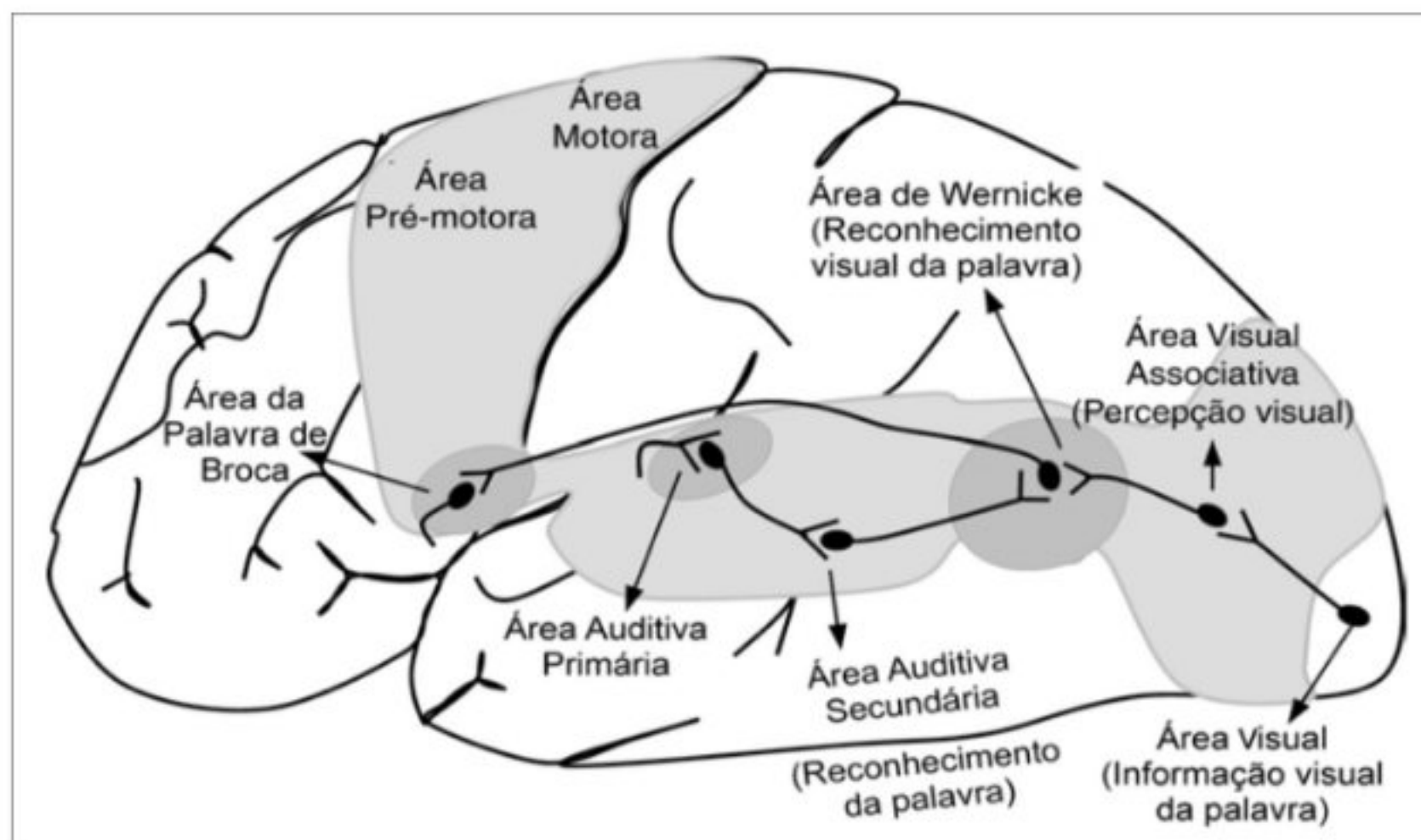


FIG. 9.2 Área de Wernicke e o circuito responsável pela elaboração e controle motor da palavra falada em resposta aos estímulos auditivos e visuais.

área da “escolha de palavras”. A expressão dos pensamentos, de sensações ou de sentimentos através da palavra envolve ações motoras dependentes da interpretação e da formação das idéias. Tais funções são desempenhadas nas áreas associativas do córtex. As informações sensoriais de todas as origens, após passar pelas respectivas áreas sensoriais primárias, são conduzidas para a área de Wernicke e aí são integradas, em busca de um significado integral, que permita o estabelecimento dos pensamentos e das palavras que possam expressar este significado através da linguagem falada ou escrita. Depois dessa integração na área de Wernicke é que o significado vai alcançar e ativar a área motora da palavra falada ou escrita. Assim, a sequência de palavras capaz de expressar esse significado é dependente do córtex sensorial e do associativo, e não apenas do córtex motor.

A área de Wernicke está relacionada com o desenvolvimento do pensamento e das palavras escrita e falada.

A área de Wernicke está intimamente relacionada com o desenvolvimento do pensamento a ser expresso em palavras. No caso da palavra falada, os sinais sonoros da fala alcançam os receptores auditivos e são transformados em sinais nervosos, que seguem para a **área auditiva primária**, formada pelas áreas 41 e 42 de Brodmann, na parte superior do lobo temporal, onde são interpretados como palavras. Por sua vez, o conjunto de palavras é interpretado como frases nas **áreas associativas da audição** (áreas 21 e 22 de Brodmann, também no lobo temporal). Essas frases são interpretadas como pensamentos na área de Wernicke. No caso da palavra escrita, as imagens das letras alcançam os transdutores da retina e são transformadas em sinais nervosos, que seguem para o **córtex visual primário**, na área 17 de Brodmann, no lobo occipital, e são decodificadas como palavras. Estas são interpretadas como frases nas **áreas associativas da visão** (áreas 18 e 19 de Brodmann, também no lobo occipital), e as frases viram pensamentos na área de Wernicke.

No córtex pré-motor do hemisfério dominante se encontra a área de Broca, que é o centro motor da fala.

A área de Wernicke atua em associação com a parte mais lateral do **córtex somestésico** (áreas 2, 3 e 5 de Brodmann) para iniciar uma sequência de sinais, que é transmitida para regiões específicas do **córtex motor primário e pré-motor**, que fazem o controle motor do aparelho fonador. No córtex pré-motor do hemisfério dominante se localiza o **centro motor da fala, área de Broca** (no giro frontal inferior, áreas 44 e 45 de Brodmann), onde são formados os padrões motores que vão produzir os diferentes movimentos da laringe e da boca geradores da fala.

CONTROLE MOTOR MEDULAR

Na substância cinzenta da medula há **neurônios sensitivos, neurônios motores** (ou **motoneurônios**) e **interneurônios**. As lâminas de

Rexed de V a X (Fig. 6.7) estão relacionadas com a atividade motora e a integração da informação motora somática para a resposta reflexa medular. Essas lâminas se distribuem pelo corno anterior e pela região intermédia da substância cinzenta.

Os **motoneurônios** são localizados no corno anterior da substância cinzenta e suas fibras nervosas abandonam a medula via raiz anterior e inervam os músculos esqueléticos. Há dois tipos de motoneurônios: neurônio motor alfa (**motoneurônio- α**) e o neurônio motor gama (**motoneurônio- γ**). Uma única fibra nervosa de motoneurônio- α pode inervar de três a várias centenas de fibras musculares esqueléticas. Como visto no Cap. 8, o conjunto formado por essa fibra nervosa e suas fibras musculares coletivamente é chamado de **unidade motora**. Já as fibras de motoneurônios- γ inervam fibras musculares esqueléticas chamadas **fibras intrafusais**, que são parte dos fusos musculares, receptor localizado dentro dos músculos sensível a variações no comprimento do músculo.

Os **interneurônios** são menores e mais numerosos do que os motoneurônios e são altamente excitáveis. Eles podem desenvolver atividade espontânea e são capazes de se excitar 1.500 vezes por segundo. Os **interneurônios são amplamente interconectados entre eles, e muitos deles inervam diretamente os motoneurônios**. Além disso, eles se projetam de um núcleo para outro. Entre os cornos anterior e posterior da medula existe uma zona intermédia ocupada por uma extensa rede de interneurônios, que faz a conexão entre núcleos medulares, alguns dentro do mesmo segmento medular (conexão intra-segmentar) e outros localizados em outros segmentos (conexão intersegmentar). Os axônios desses interneurônios de conexão intersegmentar se organizam formando um denso feixe que circunda a substância cinzenta da medula, sendo chamado de **fascículo próprio** (ver Fig. 6.7). A maioria dos sinais vindos pelos nervos espinhais e sinais vindos do cérebro são transmitidos primeiro aos interneurônios e processados por eles, para depois atingirem os motoneurônios- α .

Os sinais que descem pelo córtico-espinhal são entregues a interneurônios da medula espinhal e não provocam necessariamente uma contração muscular. O trato córtico-espinhal termina quase inteiramente sobre interneurônios. Após os sinais vindos por esse trato terem sido processados com os sinais oriundos de outros tratos e pelos nervos espinhais, o interneurônio finalmente envia o resultado do processamento para os motoneurônios. Na verdade, os **sinais motores encefálicos podem comandar a medula espinhal na execução de muitas tarefas motoras complexas sem que cheguem a excitar diretamente um único músculo**. Entretanto, quando a contração de um único músculo é necessária, são os sinais que passam pelo feixe córtico-espinhal que possuem essa capacidade.

O número de neurônios motores que inervam um determinado músculo é diretamente relacionado com a precisão dos movimentos dos quais participa. Dentro do corno anterior da substância cinzenta da medula, a disposição dos neurônios obedece a uma organização somatofuncional, que é esquematizada na Fig. 9.3. Assim, os neurônios motores que inervam

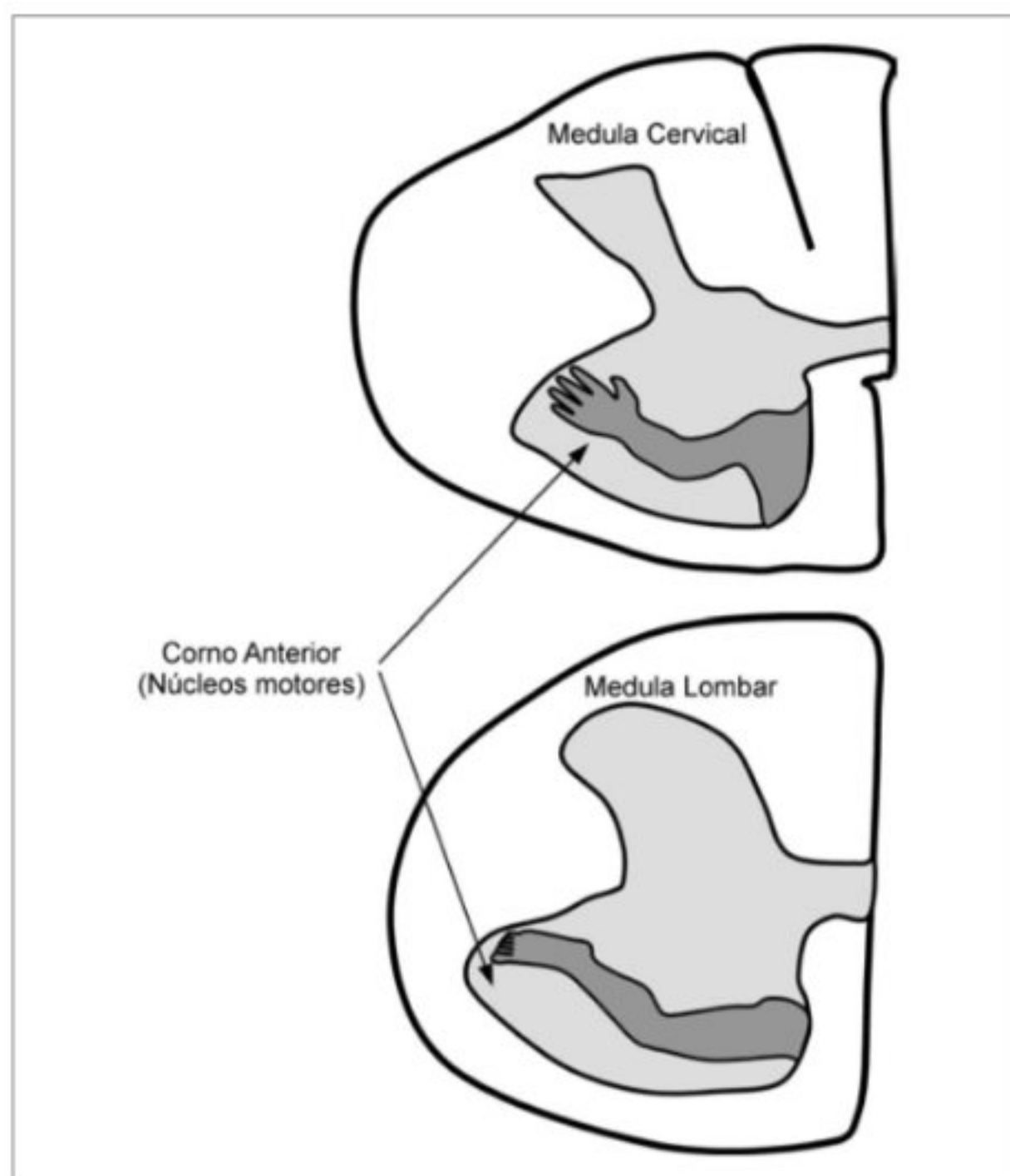


FIG. 9.3 Representação somatofuncional na substância cinzenta da medula. Nos segmentos cervicais e lombares há correspondências topográficas, respectivamente, dos membros superiores e inferiores.

a musculatura axial (do tronco) estão agrupados na região medial no corno anterior, e aqueles que inervam os músculos dos membros ficam agrupados mais lateralmente. Da mesma forma, os neurônios que inervam os músculos flexores e extensores ocupam posições distintas no corno anterior.

Reflexos Medulares

Na substância cinzenta da medula espinhal há uma série de circuitos neurais que geram respostas motoras reflexas. O **reflexo motor** é uma atividade estereotípica produzida em resposta a um estímulo aplicado na periferia do corpo. Uma das funções dos reflexos é a de gerar resposta rápida.

A substância cinzenta da medula integra as informações para os reflexos espinhais. Os sinais sensoriais entram no SNC através das raízes nervosas dorsais e tomam dois diferentes destinos: (a) a substância cinzenta da medula espinhal, onde algumas fibras sensoriais ou suas colaterais terminam; e (b) níveis mais altos do SNC, atingindo as áreas supra-segmentares, especialmente o córtex cerebral. Esse caminho até o córtex envolve muitas sinapses. Isto implica um intervalo de tempo maior entre a entrada da informação e a resposta, devido ao retardo sináptico.

Uma representação esquemática de um circuito reflexo básico começa com uma fibra nervosa do tipo Ia originada

em um receptor muscular, que entra pela raiz dorsal da medula espinhal. Um ramo desta fibra sensitiva passa então diretamente para a substância cinzenta e faz sinapse diretamente com um motoneurônio- α , que envia seu axônio para o músculo, na origem do estímulo. Este é um *circuito reflexo monossináptico* e apresenta um pequeno período de latência. Chama-se **período de latência** o intervalo de tempo decorrido entre o estímulo e a resposta motora reflexa.

Os circuitos reflexos multissinápticos envolvem interneurônios no caminho para os neurônios alfa, incluindo *células de Renshaw*. Esta é um *pequeno interneurônio*, localizado na coluna anterior do cordão espinhal, que estabelece ligação direta com motoneurônios- α . Os ramos colaterais vindos do axônio desses neurônios mantêm conexões com a célula de Renshaw adjacente. Por sua vez, esta transmite sinais inibitórios ao próximo motoneurônio- α . Assim, a estimulação de cada motoneurônio- α tende a inibir os motoneurônios- α ao redor, por meio de um circuito de *feedback* inibitório via célula de Renshaw.

Existem três tipos básicos de reflexo medular: o reflexo miotático, o miotático inverso e o flexor de retirada. O conhecimento dos mecanismos associados a esses três tipos permite a compreensão do mecanismo geral dos reflexos.

Reflexo Miotático ou de Estiramento Muscular. Está associado a um circuito monossináptico e o neurônio sensitivo faz sinapse diretamente com o motoneurônio, tendo um pequeno período de latência. Um exemplo de reflexo miotático é o famoso reflexo patelar, que é produzido quando o tendão patelar (imediatamente abaixo do joelho) é percutido por um martelo de reflexos ou durante uma mudança rápida de postura. A percussão do tendão produz um pequeno estiramento muscular, que estimula os fusos musculares, gerando sinais nervosos nas fibras sensitivas (do tipo Ia) intrafusais, que são enviados para a medula. Essas fibras fazem sinapses com motoneurônios- α , que inervam o músculo que foi estirado e com motoneurônios que inervam músculos sinérgicos. O período de latência normal do reflexo patelar humano é de 30 ms.

O reflexo miotático é composto por dois componentes que caracterizam as duas fases do reflexo: a fásica e a tônica. A extensão de cada uma dessas fases depende da influência das outras sinapses, de onde chegam informações de outras áreas do SNC e do periférico, capazes de influenciar a resposta motora. A fase tônica do reflexo miotático é importante para a manutenção da postura. Esse tipo de reflexo desempenha várias funções. Ele é envolvido com a correção rápida no controle dinâmico do movimento, além de formar a base dos reflexos posturais, que mantêm a posição do corpo independentemente da variação de forças externas agindo sobre o corpo.

Reflexo Miotático Inverso. Neste, a contração ativa de um músculo causa a inibição reflexa desta mesma contração. A contração do músculo estimula os órgãos tendinosos de Golgi do seu tendão, que enviam sinais para interneurônios

inibitórios para o músculo estimulado e com interneurônios excitatórios para os músculos sinérgicos da contração, que influenciam os neurônios motores para os músculos antagonistas. A função é gerar um *feedback* para ajustar a intensidade da contração durante as contrações prolongadas.

Os reflexos miotáticos são fundamentais para o ajustamento muscular antigravitário e a manutenção postural, além de estarem envolvidos nos ajustes necessários durante a geração de tensão para sustentação de pesos, pois regulam a rigidez muscular.

Os reflexos miotáticos são relacionados com ajustamento muscular antigravitário e manutenção postural.

Reflexo de Retirada. Consiste na contração dos músculos flexores e relaxamento dos extensores do membro estimulado, podendo também ocorrer contração simultânea dos extensores no membro contralateral. É um reflexo que pode ser deflagrado por estimulação cutânea (tato, pressão, temperatura e dor), sendo um reflexo associado ao sistema de defesa da integridade física. Os receptores sensoriais cutâneos enviam os sinais para interneurônios da coluna posterior da medula, que excitam os motoneurônios dos músculos flexores e inibem os músculos extensores do mesmo lado. Para estímulos fortes, a resposta pode ocorrer também contralateral, porque os interneurônios enviam sinais que cruzam a linha média da medula, excitam os músculos extensores e inibem os flexores contralaterais.

Dependendo da intensidade do estímulo, a resposta reflexa de retirada se dá com diferentes intensidades, devido à ativação de diferente número de fibras ou grupos musculares. Para estímulos muito intensos ou nocivos, a resposta reflexa é abrupta, como na retirada do pé em contato com um objeto pontiagudo, já que é um reflexo de defesa. Essa resposta acontece muito antes de o estímulo chegar ao córtex cerebral e gerar a sensação do contato. Já para estímulos inócuos, a resposta reflexa é localizada, tendo a função de apenas ajustar o corpo à presença do objeto em contato.

O reflexo de retirada é essencial na defesa da integridade corporal.

Ação dos Tratos Extrapiramidais sobre a Medula

Há três grupos nucleares que dão origem a tratos extrapiramidais que influenciam os neurônios motores e seus interneurônios associados. Eles são: o núcleo rubro, o complexo vestibular e a formação reticular.

O **trato rubro-espinhal** se forma no núcleo rubro do mesencéfalo e termina em núcleos motores contralaterais da medula. O núcleo rubro recebe importante aferência do cerebelo e das áreas motoras do córtex cerebral; esse trato tem grande importância para a função de controle dos movimentos, es-

pecialmente das partes distais dos membros durante a locomoção. A ação do trato rubro-espinhal aumenta a atividade dos neurônios motores que inervam os músculos flexores dos membros, enquanto inibe os que inervam os músculos extensores. Lesões nesse trato produzem deficiência na flexão distal dos membros, com pouca alteração nos músculos proximais.

O **trato vestibulo-espinhal** tem origem nos núcleos vestibulares do bulbo e da ponte, terminando na medula. São quatro núcleos: o superior, o lateral, o medial e o inferior (Fig. 10.1, Cap. 10). Esses núcleos recebem aferência do órgão vestibular (sensor da posição da cabeça), necessária à manutenção do equilíbrio corporal, e são reciprocamente conectados com os colículos superiores, o cerebelo e a formação reticular. O trato vestibulo-espinhal é totalmente envolvido com os reflexos medulares responsáveis pela manutenção do equilíbrio e da postura corporal. As funções do sistema vestibular serão discutidas no próximo capítulo (Cap. 10).

O **trato retículo-espinhal** tem origem na formação reticular do tronco encefálico e termina na medula. A formação reticular é uma área envolvida no controle sobre todo padrão reflexo espinhal, tendo importante papel no controle da função motora antigravitacional da musculatura postural, mas sua ação sobre os neurônios motores depende dos comandos oriundos de níveis mais altos. Recebe aferências da medula, dos núcleos vestibulares, do cerebelo, do hipotálamo lateral, do globo pálido, do teto do mesencéfalo e do córtex sensorio-motor.

Há dois centros da formação reticular que são implicados no controle dos neurônios motores da medula (Fig. 6.7, Cap. 6): o centro reticular pontino (formado pelos núcleos reticular rostral e reticular caudal da ponte) e o centro reticular bulbar (núcleo reticular gigantocelular). O **centro reticular pontino** dá origem ao trato retículo-espinhal pontino, que é ipsilateral e desce pela porção medial do funículo anterior da medula. Seus axônios levam sinais excitatórios para interneurônios que influenciam os motoneurônios que controlam os músculos axiais. A partir do **centro reticular bulbar** se forma o trato retículo-espinhal bulbar, cujas fibras descem, em sua maioria, ipsilateralmente pelo funículo anterior. Esses axônios têm influência inibitória sobre os interneurônios que modulam os motoneurônios extensores.

Em resumo, os tratos vestibulo-espinhal e retículo-espinhal formam duas vias medulares importantes para o controle motor da manutenção da postura e posição da cabeça durante os movimentos. O **trato rubro-espinhal** não só complementa essas duas vias no controle postural, como também auxilia o trato córtico-espinhal na execução dos movimentos independentes dos membros.

Lesões Medulares e as Síndromes Motoras

Quando a medula espinhal é gravemente lesada, os movimentos voluntários e reflexos gerados nas áreas caudais à lesão são imediatamente perdidos. Esse comprometimento agudo da função é conhecido como choque medular. A perda

completa do controle motor voluntário é designada pelo sufixo **plegia**, a perda parcial é designada pelo sufixo **paresia**, e a perda dos reflexos é **arreflexia**. O choque medular pode durar dias a meses, dependendo da gravidade da lesão. Os reflexos tendem a reaparecer com o tempo, bem como algum grau de controle voluntário. Com a recuperação, os reflexos miotáticos ficam hiperativos, mostrados pela resposta excessiva à percussão do tendão muscular com o martelo de reflexos. A percussão do tendão e até mesmo o reposicionamento de um membro que produz variação do comprimento do músculo podem desencadear o **clônus**, que é a condição caracterizada por contração e relaxamento repetitivos de um músculo de forma oscilatória, muito rápida, com frequência aproximada de uma contração por segundo, em resposta a estímulo único.

As **lesões medulares completas** causam: paralisia, perda de todas as modalidades sensitivas (abaixo da lesão) e alteração do controle esfíncteriano (urinário e fecal). As **lesões cervicais altas** determinam **tetraplegia** (paralisia dos quatro membros) e as **lesões cervicais baixas** causam paralisia dos membros inferiores e das mãos. Já as lesões mais baixas, **torácicas** e **lombares**, causam **paraplegia** (paralisia dos membros inferiores). Na tetraplegia, pode ocorrer insuficiência respiratória pelo comprometimento do nervo frênico, que inerva o músculo diafragma. Na fase aguda da lesão se encontram flacidez dos membros paralisados, abolição dos reflexos tendinosos e retenção urinária, quadro que pode se estender por vários meses. Entretanto, parte da função motora pode ser recuperada com o tempo e a retenção urinária, substituída por incontinência urinária.

Nas **lesões medulares incompletas** as alterações são parciais, podendo ter manifestações motoras ou sensitivas, dependendo da área afetada. Nesses casos, além da recuperação parcial, é possível a obtenção mais tardia da recuperação total. Essas dão lugar a quadros sindrômicos classificados como: síndrome medular anterior, síndrome medular posterior, síndrome central, síndrome hemimedular e síndrome radicular.

As **síndromes medulares anteriores** resultantes do comprometimento dos dois terços anteriores da medula se caracterizam por deficiência motora e sensitiva abaixo do nível da lesão, com preservação da sensibilidade profunda (vibratória e noção da posição de partes do corpo no espaço).

As **síndromes medulares posteriores** resultam de lesão do cordão posterior com prejuízo da noção da posição de partes do corpo no espaço. Em função disso, produzem distúrbios da marcha evidenciados pelas seguintes alterações: alargamento da base (pernas afastadas), levantamento excessivo das pernas e apoio no calcanhar durante os passos. As **lesões posteriores ao nível cervical** também causam a perda da habilidade dos membros superiores na realização dos movimentos, principalmente os delicados. Essa inabilidade se acentua com a privação visual.

As **síndromes hemimedulares** são conhecidas como **síndrome de Brown-Séquard** e raramente resultam de lesões traumáticas. Incluem paralisia e alteração da noção da posição no espaço do lado corpo da lesão e perda da sensibilidade dolorosa e térmica do lado oposto à lesão.

A **síndrome radicular** ocorre por trauma abaixo de L1, acometendo somente a cauda equina. Resulta em fraqueza e atrofia assimétrica em membros inferiores, afetando principalmente os músculos flexores e extensores dos pés e dedos, podendo também ocorrer retenção urinária.

As lesões medulares de uma forma geral podem apresentar complicações tardias, com o surgimento de disfunções autônomas (principalmente urinária e intestinal), disreflexia autonômica, sintomas de seringomielia e até de distúrbios de humor. Nas lesões medulares mais altas, a disfunção intestinal aparece como uma tendência à constipação crônica, e nas lesões mais baixas, com incontinência fecal. A **disreflexia autonômica** é uma complicação freqüente nas lesões cervicais e pode ocorrer também nas lesões medulares acima de T6. É uma condição que exige atendimento médico de emergência. Trata-se de uma resposta reflexa autônoma difusa desencadeada por algum estímulo intenso ou doloroso, freqüentemente gerado por distensões intestinais ou vesicais. Os sintomas mais comuns são: cefaléia, obstrução nasal, diminuição da frequência cardíaca e descontrole da pressão arterial (os dois últimos são os efeitos mais perigosos), visão borrada com pontos brilhantes, arrepios, sudorese e manchas vermelhas na pele acima do nível da lesão. O **distúrbio do humor** tardio mais freqüente nas pessoas vitimadas por lesão medular é a depressão, que pode ser associada com quadros de ansiedade e reações de mau humor e irritação.

Controle Motor – Sistema Extrapiramidal e Cerebelo

O equilíbrio e a manutenção da postura são pré-requisitos para a realização dos movimentos corporais coordenados. Resultam da atividade conexa dos músculos axiais (tronco corporal) e dos membros, a qual depende do funcionamento integrado de uma complexa rede de circuitos nervosos, distribuídos por várias regiões do SNC. Essa coordenação se baseia nos sinais proprioceptivos e vestibulares, que alcançam as diversas estruturas extrapiramidais e o cerebelo. Os circuitos nervosos da medula espinhal e do tronco encefálico são responsáveis por uma boa parte do controle motor. O *feedback* sensorial originado nos músculos e articulações ativa esses circuitos, podendo gerar reflexos antes de alcançar os centros superiores. Nestes centros, essa informação é processada e o resultado desse processamento é enviado de volta para influenciar as respostas reflexas posturais e os ajustes necessários para a coordenação dos movimentos.

Neste capítulo, uma breve revisão anatômica das estruturas extrapiramidais e do cerebelo será feita, visando ao embasamento para a discussão dos principais pontos das suas funções. Ao final, os aspectos relevantes das síndromes extrapiramidais e cerebelares serão apropriadamente comentados.

GÂNGLIOS DA BASE E AS SÍNDROMES PIRAMIDAIS

Os gânglios da base do cérebro são núcleos localizados no centro da massa branca telencefálica e no diencéfalo. São eles: o núcleo caudado e o putame (que formam o neostriado), o globo pálido, o núcleo amigdalóide e o cláustro, todos no telencefalo, e o núcleo subtalâmico, no diencéfalo (ver Fig 5.6). Entretanto, apenas quatro dos núcleos basais – o **núcleo caudado**, o **putame**, o **globo pálido** e o **núcleo subtalâmico** – se relacionam diretamente com o controle motor. Estes núcleos, a substância negra, o núcleo rubro (ambos no mesencéfalo), os núcleos vestibulares e porções da formação reticular pontina e bulbar podem ser considerados componentes do **sistema extrapiramidal**.

O caudado, o putame, o globo pálido e o subtalâmico são os núcleos da base do cérebro que se relacionam diretamente com o controle motor.

O neo-estriado (núcleo caudado e putame) recebe muitas fibras aferentes de todo o córtex cerebral. A maioria das fibras que saem desses núcleos se dirige para o globo pálido, que, por sua vez, envia um grande contingente de fibras para o tálamo. Do tálamo saem fibras que retornam sinais para o córtex: o núcleo ventral anterior do tálamo envia fibras para o córtex frontal e o núcleo ventral lateral, para o córtex motor. Este último recebe fibras vindas do cerebelo. Assim, existe um circuito de comunicação quase fechado entre o córtex e esses núcleos: o córtex envia informações para o neo-estriado, que as manda para o tálamo, de onde saem informações de volta para o córtex, inclusive com dados oriundos do cerebelo. É uma complexa rede de informações que se integra ao córtex cerebral para a realização do controle motor.

Além de centros localizados na formação reticular pontina e bulbar, a substância negra e o núcleo rubro do mesencéfalo funcionam em íntima associação com os gânglios da base. Essa intrincada relação que os gânglios da base estabelecem com diversas estruturas nervosas lhes confere o controle da maior parte dos movimentos corporais estereotipados e automáticos, que, muitas vezes, envolvem a contração simultânea de grupos musculares distantes entre si.

Neuroquímica do Sistema Extrapiramidal. Os neurotransmissores mais encontrados nas estruturas do sistema extrapiramidal são: o glutamato, a acetilcolina, a dopamina, o GABA e a serotonina. Uma alta concentração de **acetilcolina** está presente em sinapses excitatórias no neo-estriado. Entretanto, esses neurônios colinérgicos são controlados por fibras dopaminérgicas inibitórias oriundas da substância negra do mesencéfalo. A **dopamina** é muito abundante na substância negra (na parte compacta), onde é sintetizada e, depois, enviada para o neo-estriado através de fibras chamadas de dopaminérgicas. Além da dopamina, a substância negra (na parte reticulada) também contém grandes quantidades

de **glutamato** e **GABA**. As fibras GABAérgicas que saem dessa substância fazem sinapses inibitórias no globo pálido e na própria substância negra. Nessas estruturas extrapiramidais também são encontrados neuromoduladores, tais como a **substância P** e as **encefalinas**, que funcionam como mediadores da transmissão sináptica.

Funções dos Gânglios da Base

Os gânglios da base, por causa das suas relações, estão envolvidos com o controle do tônus muscular, os ajustes para iniciação e estabilização dos movimentos voluntários e processamento das informações proprioceptivas. Há sugestões de que esses núcleos controlem a atividade motora cortical por uma ação inibitória que exercem sobre as áreas motoras do córtex. Resultados experimentais mostram que a estimulação específica do núcleo caudado inibe áreas motoras corticais e facilita a atividade de motoneurônios medulares do tipo γ , enquanto o globo pálido facilita tanto os do tipo γ como os α .

Controle do tônus muscular, ajustes para iniciação, estabilização dos movimentos voluntários e processamento das informações proprioceptivas são funções dos gânglios da base.

Na realidade, é difícil separar a função de cada um dos gânglios da base no controle dos movimentos, devido à interdependência funcional deles na realização de muitos dos movimentos. Entretanto, há dados experimentais que permitem algumas considerações, sendo que muitas anomalias por lesão de alguma parte desse conjunto podem ser identificadas.

O **núcleo caudado** entra no controle dos movimentos intencionais grosseiros do corpo, tanto os conscientes como os inconscientes, além de participar no controle global dos movimentos corporais.

O **putame** funciona em conjunção com o núcleo caudado no controle dos movimentos intencionais grosseiros. Esses dois núcleos também funcionam em cooperação com o córtex motor para controlar padrões de movimento, incluindo alguns daqueles relacionados com atividades motoras de alta complexidade, que exigem muita habilidade.

O **globo pálido** parece controlar o posicionamento corporal básico necessário para a execução de movimentos de padrão complexo. Isto é, para a realização de um movimento muito preciso com a mão, é necessário, primariamente, que o corpo seja posicionado apropriadamente para que a musculatura do braço seja ajustada e, depois, a mão direcionada. Essas funções de posicionamento têm origem, principalmente, no globo pálido.

O **núcleo subtalâmico** e suas áreas associadas controlam, possivelmente, alguns aspectos do processo da marcha e, talvez, outros tipos de movimentos corporais rítmicos grosseiros.

Sintomas e Síndromes Típicas de Lesões dos Gânglios da Base

Em humanos, as lesões dos núcleos da base evidenciam uma grande gama de disfunções motoras, desde alterações de tônus muscular até o advento de movimentos involuntários, constituindo as chamadas **síndromes extrapiramidais**. Nestas, são observadas alterações na coordenação dos movimentos rápidos e lentos, por falha no programa que seleciona e controla os músculos agonistas e antagonistas. Um movimento é considerado *lento* quando os músculos agonistas e antagonistas se mantêm em suas funções por um longo período de tempo durante a sua realização. No *movimento rápido* há uma rápida alternância funcional dos músculos em ação. Por isso, a postura e a execução de atos simples são as funções motoras primariamente comprometidas nas síndromes extrapiramidais, pois dependem diretamente da integração dos movimentos lentos com os movimentos rápidos.

Sintomas Gerais das Lesões Extrapiramidais

Os sintomas típicos das síndromes extrapiramidais são bem conhecidos. A seguir são apresentados os mais característicos.

Hipocinesia e Bradicinesia. É a lentificação motora com perda da coordenação dos movimentos auxiliares. Normalmente, a lentificação dos movimentos também é observada nos movimentos reflexos como, por exemplo, a deglutição reflexa e o piscar dos olhos. Essas alterações podem ser acompanhadas de movimentos automáticos sem propósito, que normalmente se agravam com o tempo. O agravamento desses sintomas pode culminar com o desenvolvimento de uma **acinesia**, que é a perda de todos os movimentos com preservação da força muscular.

O comprometimento funcional do circuito córtico-estriato-pálido-talâmico pode causar o desenvolvimento de bradicinesia, a qual pode resultar de degeneração neuronal, deficiência na produção de dopamina ou alteração de receptores sinápticos. Como dito anteriormente, os neurônios colinérgicos do neostriado são controlados por fibras dopaminérgicas inibitórias oriundas da substância negra do mesencéfalo. Assim, a perda dessa influência dopaminérgica incorre no aumento da atividade colinérgica, que, por sua vez, também é inibitória, podendo terminar até em quadro de acinesia.

Distúrbios Posturais. São devidos ao comprometimento do sistema de controle do tônus muscular envolvido na manutenção da postura durante movimentos ou repouso. Esses distúrbios posturais não incluem fraqueza muscular nem alterações do equilíbrio ou proprioceptivas. Em geral, o paciente assume uma postura em flexão involuntária, na qual o tronco inclina para a frente.

Alterações do Tônus Muscular. A hipertonia é a alteração mais comum de tônus muscular, sendo a ocorrência de

hipotonia restrita a algumas síndromes extrapiramidais. A hipertonía torna os músculos tensos, causando rigidez muscular. Acomete tanto músculos flexores quanto extensores, mas, em geral, não compromete os reflexos profundos. A rigidez dificulta o retorno do segmento movimentado passivamente à posição original, caracterizando assim a **espasticidade plástica**, que é uma alteração de tônus típica da doença de Parkinson.

Síndromes Extrapiramidais

As principais síndromes que resultam de acometimento de gânglios da base são a coréia, a atetose, o hemibalismo e a doença de Parkinson.

Coréia. É uma síndrome cuja característica principal é a ocorrência de seqüências de movimentos musculares involuntários e ao acaso. Essa seqüência ocorre uma após outra, sem nenhuma pausa entre um movimento e outro, e independente de qualquer padrão motor lógico. Na coréia são observados: abalos musculares, movimentos irregulares e bruscos dos membros ou do tronco, marcha desarticulada, movimentos faciais tipo “caretas”, além de desarticulação da fala (dislalia) etc. É um quadro decorrente da lesão difusa do **núcleo caudado** e do **putame**.

Uma doença que tem a coréia como sintoma principal é a **coréia de Huntington**. Este é um distúrbio hereditário degenerativo, que acomete, sobretudo, os núcleos da base, associado a uma demência do tipo primário, sendo uma doença autossômica dominante. Em geral, as primeiras manifestações surgem na faixa de 30 a 40 anos de idade e a taxa de prevalência é de 10/100.000 pessoas. Suas principais características clínicas são coréia e distúrbio mental.

Na fase inicial, a coréia de Huntington pode ser confundida com esquizofrenia, por causa da agitação motora sutil, que envolve articulações individuais. Este quadro evolui lentamente, surgindo movimentos de torção, que vão se agravando, até se tornarem incapacitantes. Essas disfunções motoras são acompanhadas por sintomas de demência, que também se agravam com o tempo. É, em geral, uma doença de longa evolução (em torno de 15 anos). As convulsões são raras na doença da fase adulta, porém, costumam acompanhar a coréia de Huntington juvenil, que freqüentemente tem início antes dos 20 anos. Esta progride mais rapidamente (em torno de 8 anos) do que a de início na fase adulta, e a agitação surge logo com os primeiros sinais de rigidez muscular, perda da coordenação motora (ataxia) e déficit cognitivo.

Na doença avançada, além dos danos dos gânglios da base, exames de neuroimagem (por exemplo, ressonância magnética) mostram atrofia cortical difusa, que se relaciona com perda neuronal. Do ponto de vista neuroquímico, a coréia de Huntington associa-se a uma redução acentuada de GABA e da enzima responsável pela sua síntese (descarboxilase do ácido glutâmico), principalmente no neo-estriado. Isto cau-

sa uma queda na atividade sináptica inibitória, resultando em surtos espontâneos de atividade excitatória nesses dois núcleos e, provavelmente, o aparecimento dos movimentos coréicos, típicos da doença. A demência decorre da perda de neurônios corticais (principalmente no córtex pré-frontal) secretores de acetilcolina. É uma doença sem cura até o momento, sendo o tratamento sintomático feito através de antipsicóticos, ansiolíticos e antidepressivos.

Atetose. É caracterizada por movimentos contorcidos e lentos das extremidades do corpo (mão, antebraço e braço, por exemplo). Tais movimentos podem lembrar um verme se contorcendo: braço contorcendo para um lado e para o outro e, depois, para trás e para a frente, e esse padrão se repetindo várias vezes. É um quadro associado à lesão localizada no **globo pálido**.

Hemibalismo. Nesta síndrome há uma sucessão incontrollável de movimentos amplos de grandes partes do corpo. Por exemplo, uma perna pode, subitamente, dar um chute para a frente e isso ser repetido em poucos segundos ou em muitos minutos. A lesão causadora deste quadro está no **subtálamo**.

Doença ou Mal de Parkinson. É uma doença associada a baixas concentrações de dopamina na **substância negra**, sendo decorrente da destruição de neurônios nigrais, o que leva à diminuição do trânsito desse neurotransmissor entre essa estrutura e os núcleos da base. É uma doença caracterizada por rigidez e tremor, que podem acometer os músculos em várias partes do corpo ou em áreas restritas. O paciente com quadro completo da doença de Parkinson anda com o tronco fletido para a frente, seus músculos são muito tensos e trêmulos e sua face é rígida e sem expressão, como uma máscara. O tremor característico da doença de Parkinson ocorre com uma freqüência de 6 a 8 por segundo e diminui ou cessa durante a execução de movimentos voluntários.

A fisiopatologia da doença de Parkinson é bastante conhecida, não devendo, portanto, ser confundida com o **parkinsonismo**, que é uma síndrome em que são encontrados sinais e/ou sintomas da doença de Parkinson, mas não é a doença propriamente dita. O parkinsonismo pode resultar de episódio de anoxia (baixa concentração de oxigênio no sangue), pois os núcleos da base são muito susceptíveis a tal alteração sangüínea. Algumas drogas também podem induzir parkinsonismo, tais como a reserpina (porque depleta a dopamina no neo-estriado), certos antipsicóticos como o haloperidol e as butirofenonas, que bloqueiam os receptores de dopamina. As funções dos núcleos da base também podem ser alteradas por depósitos e impregnação de vários minerais, tais como o cobre, que determina a **doença de Wilson**; o ferro, da **doença de Hallervorden-Spatz**; o cálcio, da **doença de Fahr**; e os pigmentos biliares, **kernicterus**. Em todas essas situações ocorrem movimentos involuntários que cessam durante o sono.

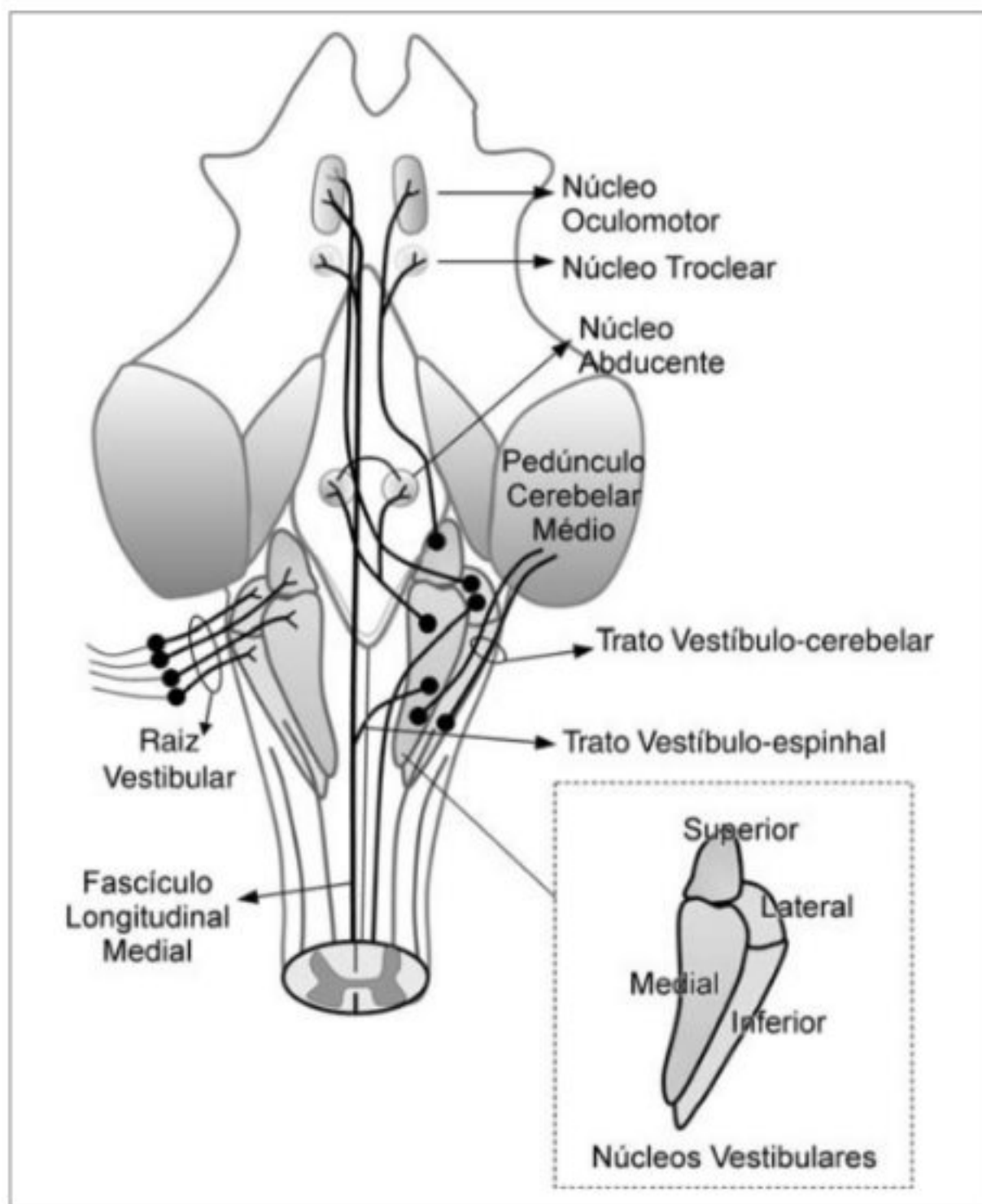


FIG. 10.1 Localização e relações dos núcleos vestibulares.

O SISTEMA VESTIBULAR

O sistema vestibular é constituído pelo aparelho vestibular (no labirinto da orelha interna, ver Fig. 6.2, Cap. 6), pelos nervos vestibulares (que compõe o VIII par de nervos cranianos) e os núcleos vestibulares, localizados no interior da ponte e do bulbo, abaixo do assoalho do IV ventrículo. O sistema vestibular é um dos elementos que compõe a complexa rede de processamento relacionada com a estabilização estático-dinâmica do equilíbrio corporal. A Fig. 10.1 mostra uma representação esquemática das inter-relações anatômicas dos núcleos vestibulares e a localização deste complexo nuclear no tronco encefálico e sua integração com núcleos motores dos olhos. Na realidade, há três sistemas que captam as informações do meio externo para manutenção do equilíbrio: o *visual*, o *proprioceptivo* e o *vestibular*. As informações destes três sistemas são enviadas ao SNC, onde são analisadas, comparadas e integradas a outras informações sensoriais.

O **aparelho vestibular** (Fig. 10.2) é um complexo sistema de transdução, capaz de transformar o estímulo mecânico causado pelo movimento da cabeça em impulso nervoso. É constituído pelos órgãos otolíticos e canais semicirculares, que ficam localizados no labirinto ósseo do osso temporal (ver Fig. 6.2), sendo denominados *labirinto membranoso da orelha interna*.

Os **órgãos otolíticos** são o utrículo e o sáculo. O receptor utricular detecta as acelerações lineares no plano horizontal

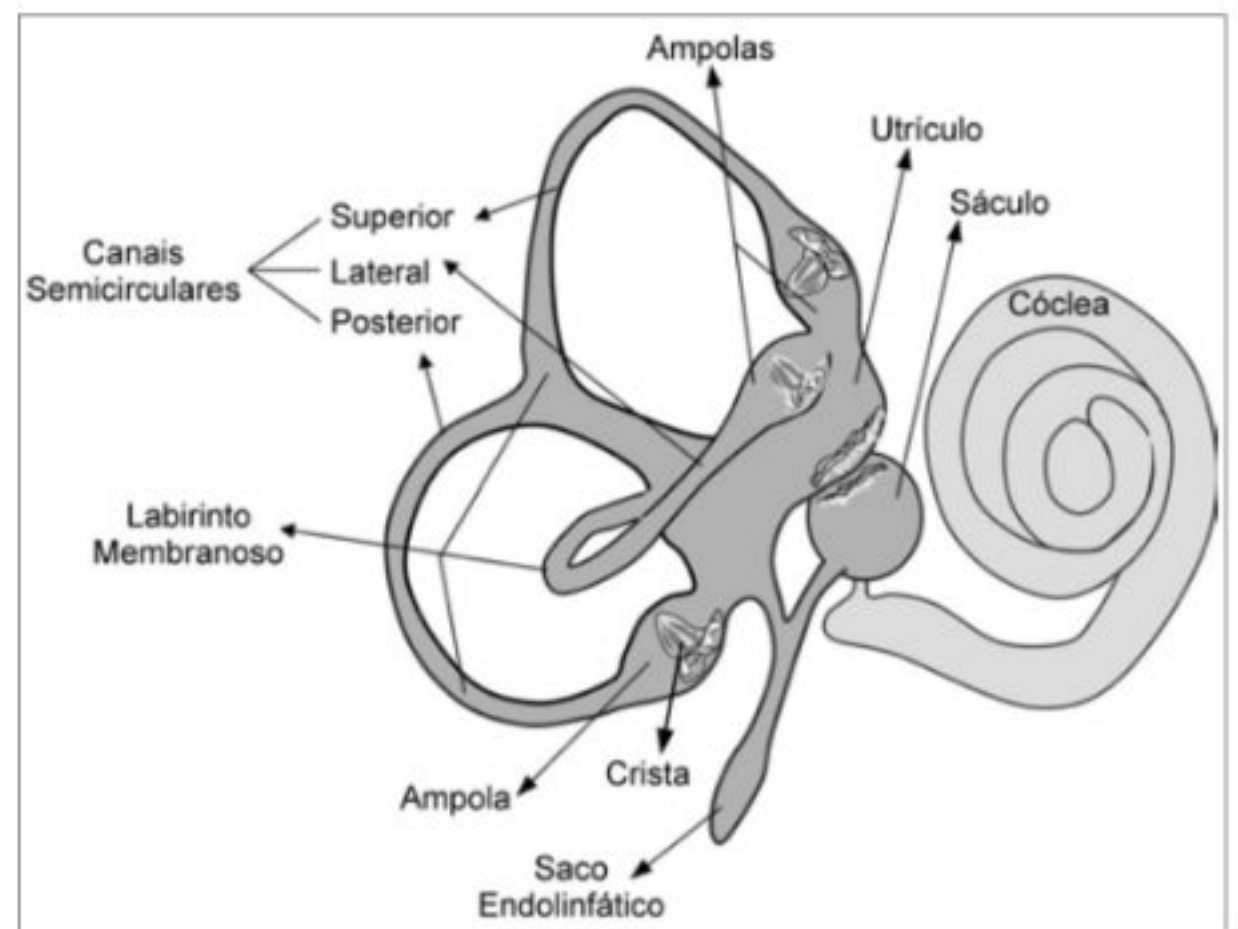


FIG. 10.2 Sistema vestibular: aparelho vestibular e suas relações.

e o sacular no plano vertical, estando relacionados com a percepção da posição da cabeça em relação à gravidade e na orientação dos deslocamentos lineares.

Os **canais semicirculares** são canais membranosos em forma de arco dentro do labirinto ósseo. São três canais de cada lado, sendo um canal semicircular horizontal e dois canais semicirculares verticais, o anterior e o posterior. Esses canais se dispõem em três planos perpendiculares e podem detectar rotações angulares da cabeça em qualquer direção, pelo movimento da **endolinfa** (líquido que preenche esses canais). Assim, captam acelerações angulares, sendo envolvidos com a percepção dos movimentos da cabeça nos três planos do espaço. As células receptoras dos canais semicirculares são as células ciliadas que se conectam com fibras nervosas do ramo vestibular do nervo vestibulo-coclear (VIII par de nervos cranianos). Estas células se localizam nas cristas das ampolas (*cristas ampulares*) dos canais semicirculares, próximas às junções desses canais com o sáculo e o utrículo. As células ciliadas são receptores especializados, havendo em cada uma aproximadamente 40 cílios.

Mecanismo de Transdução Vestibular

Durante os movimentos da cabeça, a **endolinfa** se desloca em sentido contrário ao desses movimentos da cabeça, devido à inércia, provocando a deflexão da **cúpula ampular** e estimulando as células ciliadas. Os **movimentos ciliares** para um lado causam a despolarização das células, deflagrando potenciais de ação nas fibras do nervo vestibular. Se os cílios se inclinarem para o lado oposto, as células se hiperpolarizam, mantendo a frequência de descarga de repouso nas fibras do nervo vestibular. Assim, quando as fibras vestibulares de um lado são ativadas as fibras homólogas situadas no outro lado são inibidas, sendo o sentido do movimento traduzido pelo aumento ou a diminuição da frequência de descarga nervosa. Os impulsos nervosos formados na transdução percorrem

as fibras vestibulares do VIII nervo craniano até os núcleos vestibulares (Fig. 10.1), onde a informação é processada, sendo o resultado do processamento enviado a diversas outras partes do SNC (medula, cerebelo, córtex e várias estruturas extrapiramidais).

O **sáculo** e o **utrículo** se comunicam com os canais semicirculares, com o ducto coclear (da audição) e com o **ducto endolinfático**. Nesses órgãos, as células ciliadas se localizam em uma estrutura chamada mácula. As extremidades dos cílios ficam embebidas num gel de mucopolissacarídeos, que é chamado de **membrana otolítica**, onde estão incrustados numerosos pequenos cristais de carbonato de cálcio, denominados **otólitos** ou **otocônias**. A inclinação da cabeça provoca movimento da membrana otolítica, devido à presença dos cristais, que são mais pesados do que a endolinfa e movimentam-se por efeito gravitacional. Um pequeno deslocamento da cabeça no espaço provoca uma força sobre os cílios, alterando a frequência de descarga das fibras associadas às células ciliadas, que aumenta ou diminui, de acordo com a direção da deflexão dos cílios. Dessa forma, as máculas são aptas para gerar um sinal estável como resposta a um deslocamento, que permite o monitoramento da posição da cabeça em um campo gravitacional constante. As máculas respondem também de forma proporcional à aceleração linear.

Neuroquímica do Sistema Vestibular. Os neurotransmissores que atuam ao nível das células ciliadas são o **glutamato**, de ação excitatória, e a **acetilcolina**, de ação inibitória. Ao nível do SNC encontram-se: o glutamato, como neurotransmissor excitatório, o **GABA**, como inibitório, e a **histamina** e a **glicina**, como neuromoduladores ativadores, os quais são envolvidos especialmente nas vias cerebelo-vestibulares, vestibulo-espinhais e vestibulo-oculomotoras.

Conexões e Função Vestibular

Os quatro núcleos vestibulares são intimamente interligados, como mostra a Fig. 10.1, e recebem também informações visuais e as proprioceptivas vindas da medula, além de cerebelares e corticais, todas indispensáveis ao desempenho das suas funções. Essas informações são utilizadas pelos núcleos vestibulares para a determinação da posição, da velocidade e aceleração da cabeça nas três dimensões do espaço. Assim, os núcleos vestibulares constituem um centro de integração sensoriomotora para o equilíbrio.

Os núcleos vestibulares se localizam no tronco encefálico, ao nível do bulbo e da ponte e são intimamente interligados.

Os neurônios vestibulares enviam fibras para a medula espinhal pelo trato vestibulo-espinhal, para os núcleos abducente, troclear e somático do nervo oculomotor (Fig. 10.1) e para várias áreas do córtex cerebral. Os motoneurônios do núcleo abducente (do VI par de nervos cranianos) e do

núcleo troclear (IV par de nervos cranianos) inervam, respectivamente, os músculos extrínsecos retos e os oblíquos do bulbo do olho, e os do núcleo oculomotor (III par de nervos cranianos) inervam os músculos oblíquos inferiores, reto inferior e reto medial. O núcleo abducente é responsável pelos movimentos horizontais do olho e os dois últimos fazem os movimentos verticais e oblíquos do olho.

A integração efetuada pelos núcleos vestibulares, a partir das diversas informações captadas pelos três sistemas sensoriais (visual, proprioceptivo e aparelho vestibular) envolvidos com o equilíbrio, controla simultaneamente respostas reflexas dos olhos e do corpo, participando das reações de adaptação ocular e postural que mantêm, ao mesmo tempo, o equilíbrio do corpo e a visão nítida dos objetos durante os movimentos, pela estabilização da imagem visual sobre a retina durante os movimentos da cabeça.

O **reflexo vestibulo-ocular** é um dos vários reflexos de orientação espacial do corpo. Este reflexo, durante movimentos de rotação do corpo, determina o movimento lento dos olhos, inicialmente, na direção oposta ao giro da cabeça e, em seguida, o retorno rápido dos olhos para sua posição original. Esse movimento padronizado de vaivém dos olhos, provocado pelo giro da cabeça, é conhecido como **nistagmo rotatório**. Este reflexo apresenta uma fase lenta, que é orientada para o lado contralateral à estimulação, e uma fase rápida, dirigida para o lado ipsilateral à rotação. É um reflexo que tem a função de manter o olhar fixo em ponto estacionário, durante o girar da cabeça no espaço, e ocorre mesmo com os olhos fechados. A fase lenta é responsável pela estabilização da imagem sobre a retina e a fase rápida reorienta periodicamente o olho na órbita.

Distúrbios da Função Vestibular

Qualquer alteração no sistema vestibular, seja no aparelho ou no nervo vestibular, vai provocar erro na informação que é levada aos centros de coordenação do equilíbrio, promovendo um conflito entre a informação vestibular e aquelas oriundas dos receptores proprioceptivos e visuais. Esse conflito sensorial gera a sensação vertiginosa e o desequilíbrio corporal, já que o SNC não consegue selecionar os padrões motores adequados para a manutenção postural. Assim, qualquer dano ao nível dos canais semicirculares gera vertigem, náuseas e desequilíbrio, que são sintomas típicos da **labirintite**, denominação que se refere à ocorrência de inflamação ao nível do labirinto.

A avaliação da função vestibular é feita durante o movimento rápido ao qual é submetido o paciente sentado em uma cadeira giratória ou por meio de dois métodos diagnósticos mais apurados: a eletronistagmografia e videonistagmografia, que medem a amplitude ou a velocidade da fase lenta do nistagmo, permitindo dimensionar o ganho do reflexo vestibulo-ocular. A amplitude do movimento lento do olho é então

comparada à amplitude do movimento da cadeira durante a estimulação rotatória. No indivíduo normal, a relação entre as duas amplitudes é igual a 1.

CEREBELO

O cerebelo constitui, juntamente com o tronco encefálico e o cérebro, o encéfalo. O cerebelo tem origem embrionária do metencéfalo e localiza-se na fossa do crânio, cujo teto é formado por uma extensão da dura-máter – a **tenda do cerebelo** ou **tentório**, que separa o cerebelo do cérebro.

Como mostram as Figs. 10.3a e b, o cerebelo é formado por dois hemisférios, que são unidos por uma estrutura longitudinal mediana chamada de **verme**. A superfície do cerebelo tem um aspecto laminado, devido às inúmeras fissuras transversais que dividem a sua superfície em diversas folhas. Algumas dessas fissuras são muito profundas e permitem a divisão desse órgão em três lobos: o **lobo flóculo-nodular**, o **lobo anterior** e o **lobo posterior**, que podem ser subdivididos em diversos **lóbulos**.

O lobo flóculo-nodular é formado pelo nóculo e pelos dois flóculos e situa-se na face anterior do cerebelo (Fig. 10.3a), sendo limitado pela fissura póstero-lateral. O lobo anterior constitui a maior parte da face anterior do cerebelo e inclui os lóbulos da **língua**, o centro e o **cúlmen**. O lobo posterior

abrange todos os lóbulos restantes, isto é, não citados anteriormente.

O cerebelo atua como um centro de coordenação motora para a manutenção do equilíbrio e do tônus muscular, participando de mecanismos de *feedback* complexos relacionados com a regulação motora. Através desses mecanismos, ele cria condições para a execução de movimentos suaves e precisos, característicos do sistema muscular voluntário. Para desempenhar todas as suas funções, o cerebelo recebe informações diretamente da medula, dos núcleos vestibulares e do córtex cerebral. As vias diretas que conectam a medula ao cerebelo são: os *tratos espino-cerebelar posterior*, *espino-cerebelar anterior* e *cúneo-cerebelar*. As conexões espino-olivo-cerebelar e espino-retículo-cerebelar formam as vias indiretas. Do córtex, o cerebelo recebe informações por três vias indiretas: vias *córtico-pontocerebelar* (que inicia com o trato córtico-pontino), *córtico-reticular* e *córtico-olivar*.

Filogeneticamente, o cerebelo pode ser dividido em três partes: arquicerebelo ou vestibulocerebelo, paleocerebelo ou espinocerebelo, e neocerebelo ou pontocerebelo. O **arquicerebelo** é a parte filogeneticamente mais antiga, sendo formada pelo lobo flóculo-nodular. O **paleocerebelo** ou cerebelo intermediário é constituído pelo verme, lobo anterior, úvula, pirâmide e paraflóculo. O **neocerebelo** ou cerebelo novo abrange todo o lobo posterior e a parte média do verme.

O **lobo flóculo-nodular** é a parte do cerebelo especificamente relacionada com o equilíbrio. Os sinais sensoriais gerados no aparelho vestibular, necessários para a manutenção do equilíbrio, são transmitidos para os núcleos vestibulares e reticulares do tronco cerebral. Daí, essa informação alcança o lobo flóculo-nodular, onde os sinais são interpretados, permitindo a predição de uma possível perda do equilíbrio corporal, quando da mudança de direção durante um movimento. O processamento dessas informações gera uma correção prévia na direção do movimento, impedindo que a queda corporal ocorra. A destruição dos lobos flóculo-nodulares em humanos resulta na perda dessa capacidade de predição de desequilíbrio iminente, levando-os a realizar seus movimentos mais lentamente do que o normal. Este lobo é um local de incidência de certo tipo de tumor, o *meduloblastoma*, que é mais comum em crianças. A primeira alteração funcional que surge pela presença desse tumor é da função de equilíbrio.

O cerebelo promove o equilíbrio corporal a partir do processamento de sinais oriundos das áreas vestibulares e dados armazenados no próprio cerebelo.

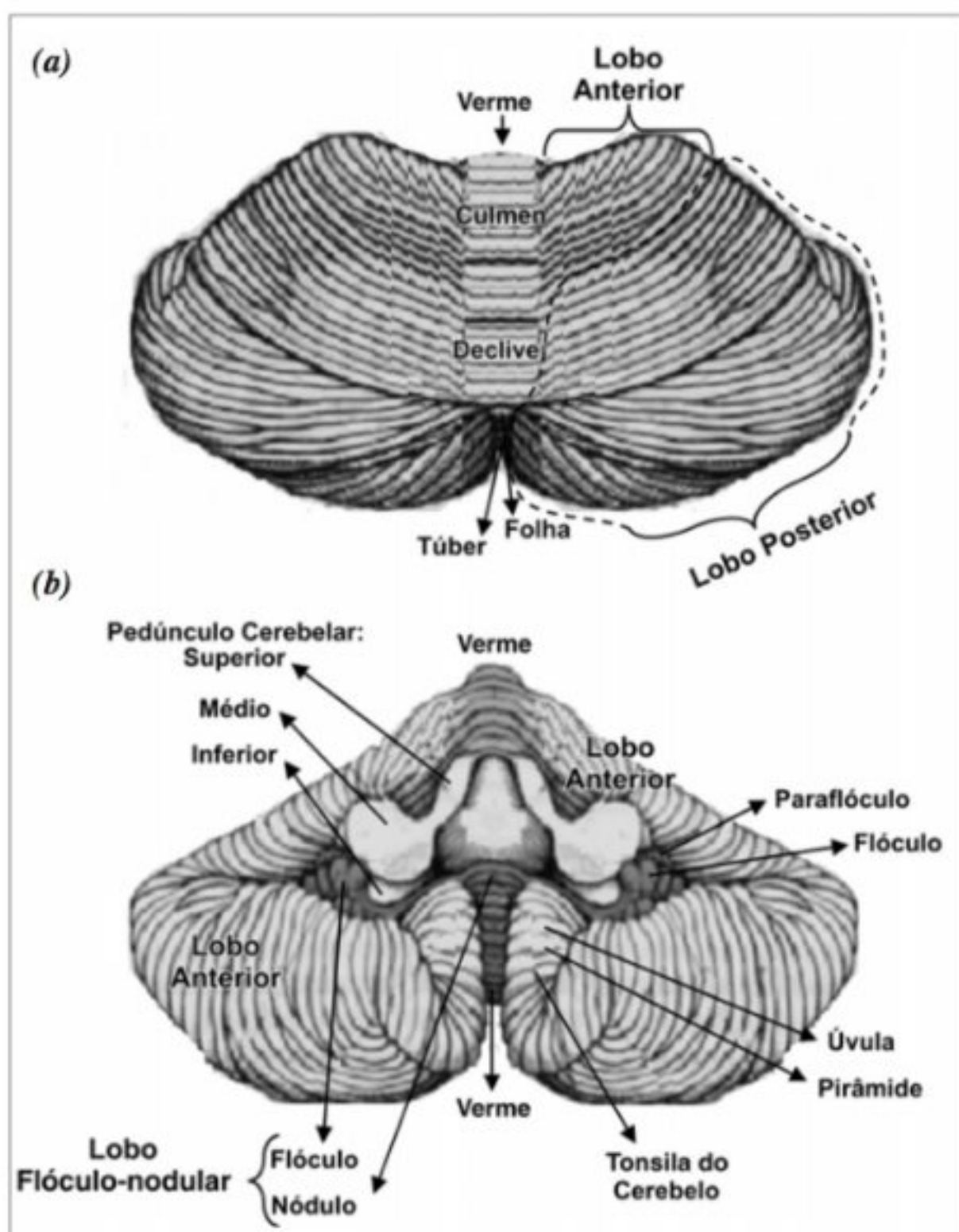


FIG. 10.3 Anatomia e divisão filogenética cerebelo: (a) Face anterior e (b) face posterior.

O **paleocerebelo** recebe impulsos oriundos: da medula (via tratos espino-cerebelares anterior e posterior) e do *núcleo cuneiforme acessório* (via cúneo-cerebelar). A partir dessas informações, o paleocerebelo regula a atividade dos músculos antigravitários (que se opõem à ação da gravidade), relacionada com a manutenção da postura bípede tanto estática quanto dinâmica.

É reconhecido que o paleocerebelo tem relação direta com a coordenação dos movimentos estereotipados, como o movimento da marcha simples. Entretanto, nos humanos, há uma inter-relação muito grande entre as funções arqui e paleocerebelares, sendo difícil uma limitação precisa entre elas. Na realidade, a ação integrada desses dois componentes cerebelares é que garante a regulação do tônus muscular e a coordenação sinérgica dos agonistas e antagonistas necessária para a manutenção da posição bípede e para a marcha simples normal.

O **neocerebelo** recebe os seus impulsos do córtex cerebral, mais precisamente das áreas 4 e 6 de Brodmann, das olivas bulbares e do núcleo rubro. As relações entre o córtex cerebral e o núcleo rubro com o cerebelo são indiretas. As olivas bulbares intermedeiam as informações enviadas do núcleo rubro para o cerebelo e os núcleos pontinos se interpõem entre o córtex cerebral e o cerebelo. Os impulsos corticais alcançam o cerebelo através da via que começa com o trato córtico-espinhal e termina com o pedúnculo cerebelar médio. Intermediando o caminho dessa informação estão os núcleos pontinos, onde termina o trato citado e começa o pedúnculo. A coordenação motora executada pelo neocerebelo abrange especialmente os movimentos delicados e assimétricos, característicos dos primatas e principalmente dos humanos.

Do ponto de vista histológico, o córtex cerebelar é composto de três camadas: (1) a **molecular**, que é a mais externa e possui pequenos neurônios disseminados (são as células estreladas e em cesto); (2) a **camada de Purkinje**, que é a camada média, onde se encontram células volumosas (células de Purkinje), localizadas uma ao lado da outra, em uma camada simples; e (3) a **camada granulosa**, a mais interna, que contém células granulosas e **células de Golgi**. As células de Purkinje são os únicos neurônios do cerebelo que transmitem impulsos eferentes formados no córtex cerebelar para as outras regiões do SNC.

Além do córtex, o cerebelo também tem substância cinzenta interna, sob a forma de núcleos, são os **núcleos cerebelares**. Cada hemisfério cerebelar contém, no meio da substância branca, quatro núcleos: do fastígio, globoso, emboliforme e denteado.

O **núcleo do fastígio** (do latim *fastigium*, que significa “teto”) é o núcleo filogeneticamente mais antigo e recebe impulsos do **arquicerebelo**, ou seja, do lobo flóculo-nodular, além de fibras do verme. Envia fibras para os núcleos vestibulares através do pedúnculo cerebelar inferior (fibras fastígio-vestibulares ou cerebelo-vestibulares), e essas fibras também alcançam a formação reticular.

O **núcleo globoso** e o **emboliforme** são relacionados com o **paleocerebelo** e recebem fibras da região em torno do verme. Esses núcleos enviam impulsos principalmente para o núcleo rubro, através dos pedúnculos cerebelares superiores.

O **núcleo denteado** do cerebelo é o maior deles e o mais recente filogeneticamente. Recebe fibras a partir das células

de Purkinje de todo o córtex **neocerebelar** e de parte do paleocerebelar. Envia fibras também pelo pedúnculo cerebelar superior para o núcleo rubro e o núcleo ventrolateral do tálamo. Desse núcleo talâmico saem então fibras para o córtex cerebral, que terminam nas áreas 4 e 6 de Brodmann.

Funções e Disfunções do Cerebelo

Uma das funções do cerebelo é construir e armazenar programas de padrões de coordenação motora, que são elaborados durante o aprendizado das atividades motoras e são mantidos em disponibilidade para serem reproduzidos sempre que necessário. Além disso, o cerebelo recebe a informação, através da via trato córtico-pontino cerebelar (pelo pedúnculo cerebelar médio), de que o “córtex cerebral pretende” executar um dado movimento. O mesmo sinal motor alcança a medula pelo trato córtico-espinhal e inicia o movimento. Em seguida, a partir da informação proprioceptiva oriunda diretamente dos músculos e tendões relacionados com movimento já iniciado, o cerebelo dá informações ao córtex sobre o movimento que foi efetivamente executado. Após comparar a execução pretendida com a que foi realizada, o cerebelo envia sinais contendo as “correções” necessárias ao córtex motor, ajustando continuamente a velocidade e a intensidade de contração dos músculos, além de orientar o revezamento dos grupos musculares, para adequar o movimento realizado com aquele pretendido.

A remoção do cerebelo não causa a perda da motricidade voluntária, mas compromete a capacidade do córtex de realizar os movimentos precisos. Por exemplo, quando o indivíduo com tal lesão busca um objeto com a mão, inicialmente, o seu braço oscila em torno do objeto, até que, depois de muitas tentativas, com a ajuda do sistema sensorial (olhos e mecanismos proprioceptores do córtex somestésico), as oscilações vão gradualmente ficando menores e, por fim, a sua mão atinge o ponto desejado. Essa oscilação em torno do objeto tem característica de um *tremor de intenção*. Assim, o **tremor cerebelar** acompanha os movimentos voluntários.

Através do recrutamento de informações cinéticas das partes do corpo em movimento, o cerebelo desempenha a sua **função de amortecimento**. Durante todo o movimento, ele envia sinais de *feedback* para os gânglios da base e o córtex motor, que estimulando apropriadamente os músculos antagonistas, fazem os ajustes necessários para contrabalançar os agonistas, dando precisão ao movimento.

Pela função amortecedora do cerebelo, a estimulação do músculo antagonista contrabalança a ação do agonista, durante o movimento.

A falta da função amortecedora do cerebelo produz a condição de **ataxia**, que designa a perda da capacidade de coordenação dos movimentos dos diversos músculos. A remoção

do cerebelo em um ser humano também causa importante prejuízo na marcha, que se torna oscilante, devido à impossibilidade do posicionamento adequado dos pés no solo. Isto exige ajustes nos movimentos, provocando o surgimento de oscilações laterais do corpo, na tentativa da correção, dando ao caminhar a forma típica do “andar do ébrio”. No início de uma corrida, o indivíduo cai, pela impossibilidade de manutenção do seu equilíbrio. A ataxia também pode ocorrer nas mãos e pode ser tão intensa de forma a impossibilitar os movimentos para a escrita ou qualquer movimento de precisão.

Ataxia é a falha na coordenação motora dos diversos músculos.

Uma outra função cerebelar é a de **predizer a posição** das diversas partes do corpo, durante uma seqüência de movimentos, que é uma função que deve preceder a de **amortecimento**. Numa corrida, por exemplo, quando as pernas da pessoa estão se movendo muito rapidamente, o cerebelo, atuando em conjunção com o córtex somestésico, poderá prever onde cada uma delas estará a cada instante, por alguns centésimos de segundo adiante. Devido a esta predição, o córtex poderá enviar sinais apropriados para os músculos das pernas, preparando-as para que os pés possam tocar o solo devidamente, impedindo a queda do corpo para um lado ou para outro.

Essa função de predição dá ao cerebelo a noção da relação espaço-temporal do corpo com os objetos à sua volta. Macacos que tiveram partes do cerebelo removidas perdem a capacidade de parar quando numa corrida em direção a uma parede e chocam-se violentamente com a mesma, pois perdem a noção da velocidade com a qual se aproximam dela.

O cerebelo é capaz de prever a posição das diversas partes do corpo para ajustar os músculos na direção do movimento pretendido.

Terminologia dos Sinais de Disfunções Cerebelares

As doenças do cerebelo produzem conjuntos de sinais característicos, de acordo com a área cerebelar acometida, existindo uma terminologia específica para defini-los. A seguir são relacionados alguns desses termos, acompanhados dos seus respectivos significados:

Abasia – insegurança durante a marcha.

Assinergia – decomposição dos movimentos ou falta de coordenação dos movimentos executados pelos diversos grupos musculares.

Astasia – insegurança na posição do pé.

Ataxia – perda da coordenação motora dos membros, sobretudo nas extremidades, acompanhada de desvio da marcha e do corpo para o lado correspondente à lesão.

Ataxia axial ou do tronco – refere-se à marcha sinuosa e com alargamento da base de sustentação, com o afastamento dos pés, lembrando a insegurança do ébrio.

Desdiadococinesia ou adiadococinesia – incapacidade de realizar os movimentos que exigem alternância rápida entre agonistas e antagonistas. Os movimentos rápidos alternantes, tais como a pronação e a supinação da mão, tornam-se lentos, difíceis e arrítmicos. A pronação é o movimento em que a mão roda de fora para dentro, ficando a palma virada para baixo; a supinação é o movimento contrário à pronação.

Dismetria – consiste na incapacidade para avaliar corretamente a distância, de modo que os movimentos cessam precocemente, ou então ultrapassam o alvo (hipermetria).

Fala escandida – é a fala mal articulada, lenta e hesitante, com acentuação imprópria de algumas sílabas, de modo que algumas palavras são proferidas de forma explosiva. É produzida pelo assinergismo dos músculos que participam da fala.

Fenômeno de rechaço – é devido à incapacidade do paciente para se adaptar prontamente às alterações da tensão muscular. Por exemplo: quando o braço do paciente faz pressão contra a mão do examinador, ele não relaxa imediatamente no momento em que o examinador retira a sua mão, seguindo-a com um movimento descontrolado e violento.

Hipotonia – é a diminuição do tônus muscular. A hipotonia cerebelar produz flacidez e enfraquecimento (astenia) da musculatura ipsilateral, devido às modificações da inervação tônica. Neste caso, os reflexos tendinosos apresentam-se lentos, do tipo pendular.

Incapacidade para a discriminação do peso – o paciente sempre terá a impressão de menor peso, quando segura um objeto na mão correspondente ao lado da lesão do cerebelo. Parece que este fenômeno se relaciona com a astenia e hipotonia ipsilateral.

Tremor de intenção – trata-se do tremor que aparece durante a ação muscular, como, por exemplo, quando a pessoa aponta um objeto. Esse tremor aumenta à medida que o dedo se aproxima do objeto.

Síndromes Cerebelares

Os quadros típicos que advêm de danos cerebelares podem ser resumidos em três síndromes correlacionadas com a filogenética do cerebelo: síndrome arquicerebelar, síndrome paleocerebelar e síndrome neocerebelar.

A **síndrome arquicerebelar** é o quadro que resulta de lesão de áreas do arquicerebelo, caracterizando-se por abasia, astasia, assinergia, vertigem e nistagmo. Nesta

síndrome, o equilíbrio está sempre muito comprometido, embora os testes de coordenação possam estar normais.

A **síndrome paleocerebelar** resulta de dano envolvendo o paleocerebelo e é caracterizada por ataxia dos movimentos do tronco e da marcha. Entretanto, é excepcional que uma lesão se limite exclusivamente ao paleocerebelo, pois há superposição funcional entre o paleo e o neocerebelo.

Na **síndrome neocerebelar** as alterações motoras são bastante diversificadas, surgindo ataxia e queda do corpo para o lado da lesão, assinergia, desdiadococinesia, dismetria, fenômeno de rechaço, hipotonia, fala escandida e incapacidade para discriminação do peso de objetos com as mãos.

III

CONTROLE NEUROENDÓCRINO DAS FUNÇÕES VISCERAIS

Sistema Nervoso Autônomo

A manutenção da vida em toda sua plenitude é dependente de um estado de equilíbrio interno ao qual Cannon (1929) chamou de *homeostase*. Mas, antes de Cannon, Claude Bernard já tinha chamado a atenção dos fisiologistas da sua época para o fato de os processos vitais terem como finalidade manter a constância do meio interno. A homeostasia é uma condição que depende de uma complexa atividade orgânica integrada, na qual o sistema nervoso autônomo tem um papel destacado.

Do ponto de vista fisiológico, o sistema nervoso é dividido em *sistema nervoso somático* e *sistema nervoso visceral*. O primeiro tem como função a interação do organismo com o meio externo, enquanto o segundo é formado pelo conjunto de estruturas que se ocupam do controle do meio interno. Cada um desses dois sistemas é constituído por uma parte aferente e uma outra eferente. A parte aferente do sistema nervoso visceral conduz os impulsos nervosos originados em receptores viscerais até áreas específicas do SNC. A parte eferente propaga impulsos a partir de certos centros nervosos até as estruturas viscerais e recebe a denominação específica de **sistema nervoso autônomo** (SNA).

Os impulsos nervosos do SNA destinam-se aos músculos liso e estriado cardíaco e para certas glândulas, que são, em grande parte, dependentes desse controle. Por outro lado, os impulsos nervosos do sistema eferente somático terminam em músculos estriados esqueléticos e determinam ações voluntárias. Entretanto, uma característica que é fundamental na diferenciação desses dois sistemas é que no sistema somático não há sinapses fora do SNC, enquanto no sistema autônomo há, entre o SNC e as vísceras, gânglios nervosos, os **gânglios viscerais** ou **vegetativos**, onde ocorrem sinapses. Por isto, este sistema é chamado de autônomo.

Porém, a regulação das funções viscerais depende de algumas áreas específicas do SNC, tendo o hipotálamo um papel fundamental nessa regulação, que será discutido no próximo capítulo (Cap. 12). Sabe-se que essas funções são

influenciadas pelo estado emocional e que, inversamente, as reações emocionais dependem da regulação autonômica. Essas correlações podem ser encontradas em relatos anatomofisiológicos muito antigos. Desde o século XIX, é conhecido que a frequência dos batimentos cardíacos pode ser alterada pela estimulação seletiva de grupos de fibras nervosas associadas ao coração. Enquanto um grupo produzia o aumento da frequência cardíaca, o outro diminuía essa frequência. Mais tarde, estudos apurados do SNA sugeriram a sua divisão em dois componentes: o simpático e o parassimpático, que mantêm relações recíprocas, sendo suas funções complementares entre si. As diferenças marcantes entre esses dois componentes motivaram os estudiosos do tema a considerarem os dois como verdadeiros sistemas, denominando-os **sistema nervoso simpático** ou **toracolombar** e **sistema nervoso parassimpático** ou **craniosacral**.

Neste capítulo, as características do SNA serão estudadas, pela discussão das diferenças entre o sistema simpático e o parassimpático e das relações destes sistemas com o equilíbrio interno do organismo e a manutenção da vida.

DIFERENÇAS ENTRE O SIMPÁTICO E O PARASSIMPÁTICO

No sistema nervoso somático eferente, apenas um neurônio faz a ligação do SNC e a musculatura esquelética. Já no SNA, normalmente, dois neurônios se interpõem entre o SNC e o órgão efector; são eles: o **neurônio pré-ganglionar** (Fig. 11.1), cujo corpo se encontra alojado no SNC e o seu axônio faz sinapse em um gânglio visceral; e o **neurônio pós-ganglionar**, com o corpo celular localizado num gânglio e o axônio se estendendo até a víscera.

Por outro lado, há diferenças bem definidas entre os dois componentes do SNA, tanto do ponto de vista anatômico quanto fisiológico e neuroquímico.

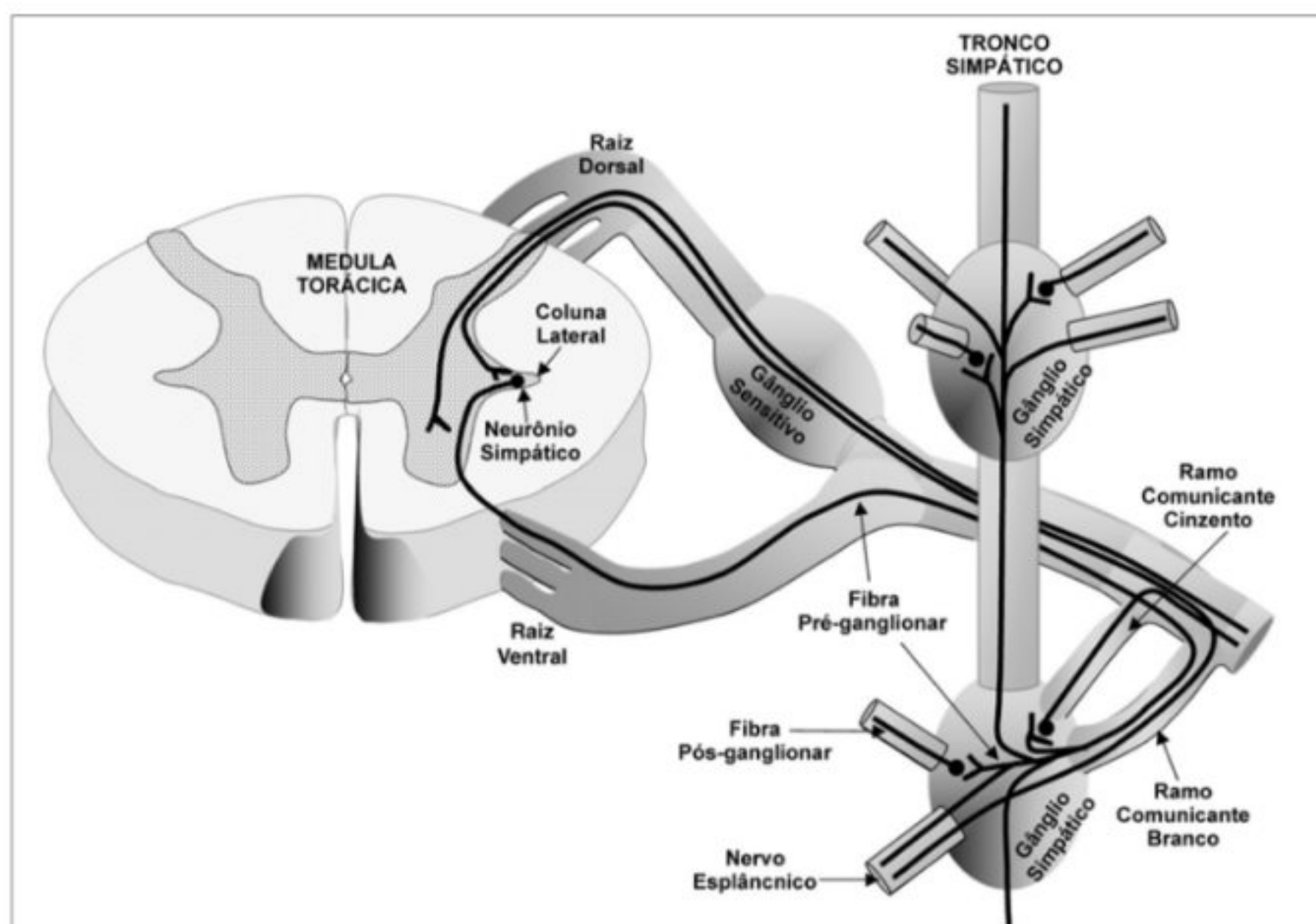


FIG. 11.1 Representação esquemática mostrando os neurônios pré e pós-ganglionares. No exemplo temos a conexão entre a medula espinhal, um nervo espinhal e a cadeia simpática.

Diferenças Anatômicas

Origem das Fibras Pré-ganglionares. Essa diferença diz respeito à localização dos corpos pré-ganglionares. No sistema *simpático*, esses corpos são encontrados na *medula torácica* e

na *lombar* (da primeira torácica, T1, até a segunda lombar, L2), enquanto no *parassimpático*, eles se localizam em núcleos do tronco encefálico e da medula sacral (de S1 a S3).

No sistema simpático, os corpos dos neurônios estão situados na coluna ou corno lateral da substância cinzenta da

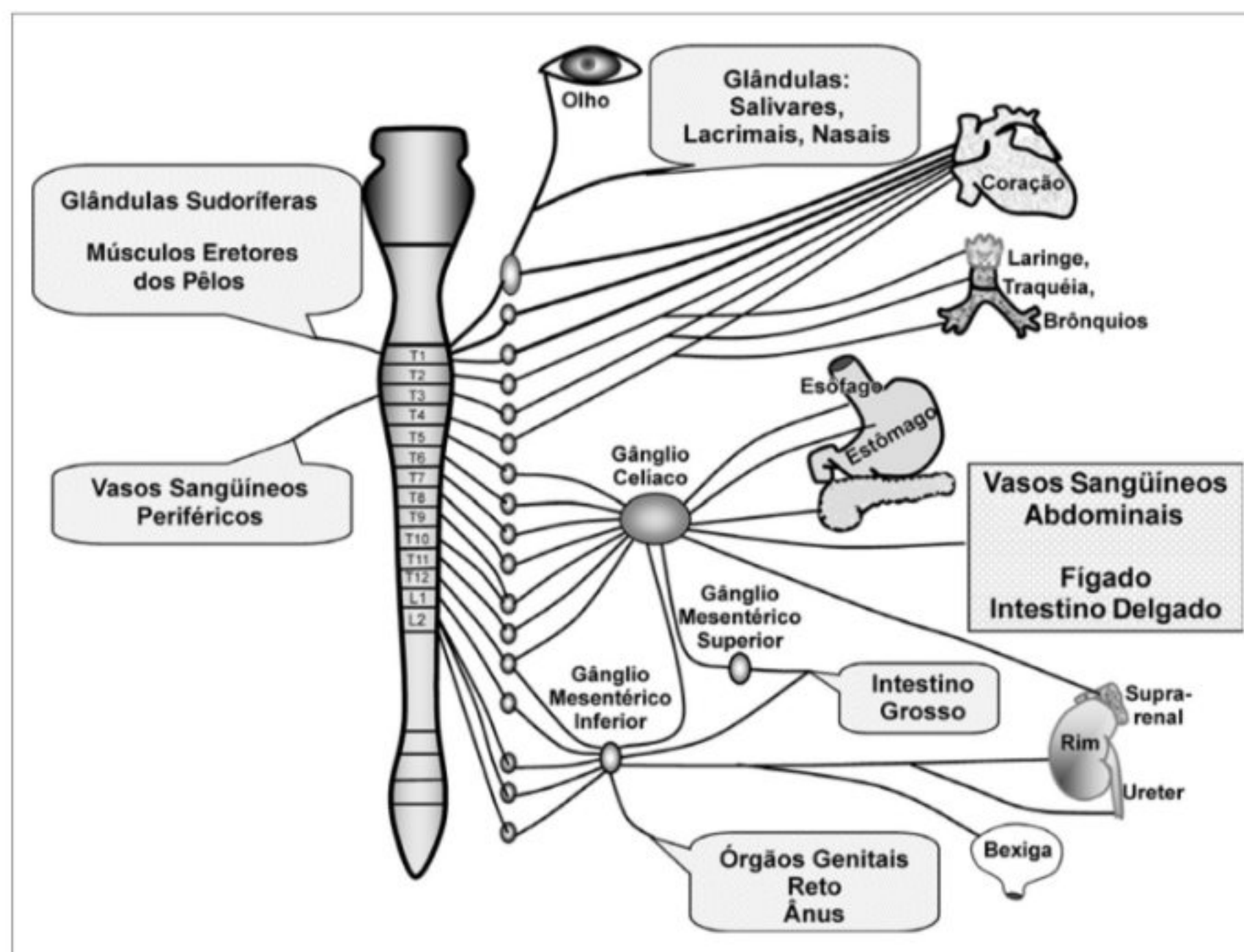


FIG. 11.2 O sistema simpático. Observe o tronco ganglionar lateral à medula, de onde saem neurônios pós-ganglionares.

medula espinhal. Os seus axônios passam pela raiz anterior da medula, unindo-se aos nervos espinhais, como mostra a Fig. 11.1. Em seu trajeto para a víscera, a fibra simpática abandona o nervo e penetra em um gânglio da cadeia simpática, onde faz sinapse com o neurônio pós-ganglionar ou, raramente, com um neurônio pós-ganglionar em um gânglio fora dessa cadeia. Daí, o axônio do neurônio pós-ganglionar segue então até o órgão a ser inervado. As fibras simpáticas de origem em T1 (Fig. 11.2) se destinam ao controle das vísceras da cabeça (glândulas salivares e lacrimais, músculo esfíncter da pupila etc.), as fibras de T2 destinam-se ao pescoço, as de T3 a T6 ao tórax, as de T7 a T11 ao abdome e as fibras de T12 a L2 à pelve e aos membros inferiores.

No sistema **parassimpático**, os corpos dos neurônios pré-ganglionares se encontram em diversos *núcleos viscerais do tronco encefálico* e da *medula sacral*, deixando o SNC por quatro pares de nervos cranianos e por nervos espinhais sacrais. A Fig. 11.3 mostra esses nervos e suas relações viscerais.

O **nervo vago** (X par craniano) é chamado de “o grande nervo parassimpático”, porque a maioria das fibras pré-ganglionares parassimpáticas (cerca de 75%) forma os dois nervos vagos, que são responsáveis pela inervação das vísceras torácicas e abdominais. As demais fibras compõem os nervos oculomotores (III par), faciais (VII par) e glossofaríngeos (IX par), além dos nervos sacrais. O **oculomotor** é um nervo formado por fibras viscerais parassimpáticas e fibras somáticas. As viscerais são oriundas do núcleo de Edinger-Westphal e as

somáticas, do núcleo oculomotor, ambos localizados no mesencéfalo. As fibras viscerais inervam os músculos intrínsecos do olho, o *esfíncter da pupila* e o *músculo ciliar* (ver Fig. 11.3). As fibras somáticas inervam quatro dos músculos extrínsecos: *reto superior*, *reto inferior*, *reto medial* e o *oblíquo inferior*. O nervo **facial**, como o oculomotor, é formado por fibras viscerais e somáticas. As parassimpáticas do facial inervam as diversas glândulas salivares da boca, as submandibulares e as sublinguais, enquanto as do nervo **glossofaríngeo** (IX par) inervam a glândula parótida, a maior das glândulas salivares. Essas fibras são oriundas dos núcleos salivatórios inferior e superior, localizados na parte inferior do tronco encefálico (ponte e bulbo).

Quanto ao **parassimpático sacral**, suas fibras inervam a parte final do intestino grosso (o colo descendente), o reto, a bexiga e as porções inferiores dos ureteres e da uretra, além dos órgãos genitais internos e externos.

Localização dos Gânglios Viscerais. Os *gânglios simpáticos* são visíveis a olho nu e a maioria deles está reunida, formando dois *troncos ganglionares*, que se localizam ântero-lateralmente à coluna vertebral (Fig. 11.2). Mas há alguns gânglios nervosos fora desses troncos ganglionares onde fibras simpáticas fazem sinapses antes de alcançarem os seus órgãos-alvo, tais como o gânglio celíaco, o maior deles (Fig. 11.3), e os gânglios mesentéricos inferior e superior. Do *gânglio celíaco* saem fibras que fazem inervação simpática do esôfago, estômago, vasos abdominais, fígado, pâncreas, glândula supra-renal, in-

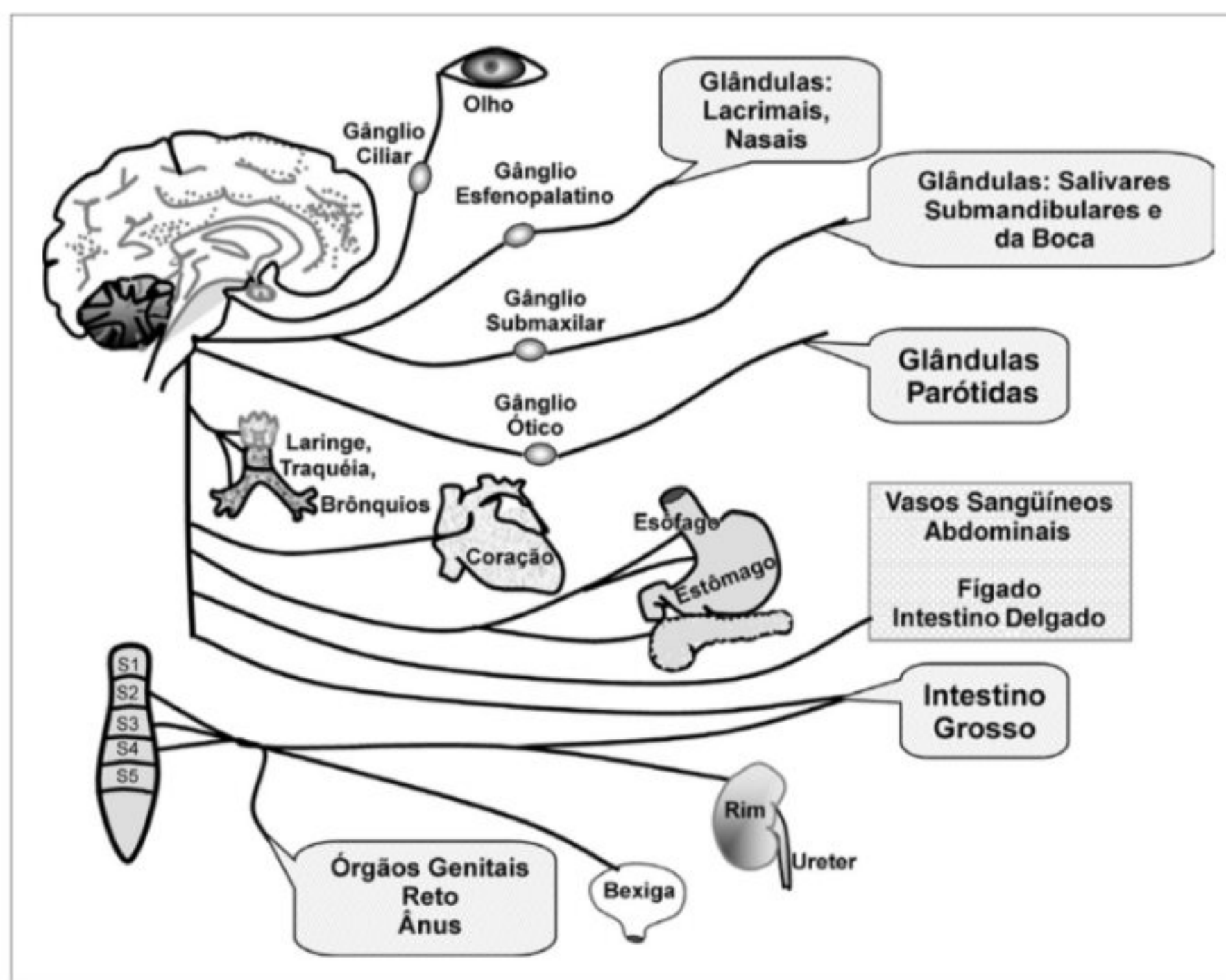


FIG. 11.3 O sistema parassimpático. Observe os nervos cranianos que contêm fibras parassimpáticas e algumas vísceras inervadas por eles.

testino delgado e a porção mais alta do intestino grosso. O gânglio mesentérico superior é envolvido com a inervação das porções superiores do intestino grosso e o mesentérico inferior, com a porção final do intestino grosso, reto, ânus, rins, bexiga e genitália. Quanto aos *gânglios parassimpáticos*, a maioria deles é microscópica e fica localizada na própria parede da víscera a ser inervada.

Comprimento Relativo das Fibras Autônomas. Esta diferença é consequência da primeira. As fibras pré-ganglionares do simpático são curtas e as pós-ganglionares são longas. No parassimpático, a situação é invertida: fibras pré-ganglionares são longas e as pós-ganglionares são curtas.

Diferença Neuroquímica

A diferença neuroquímica se refere ao neurotransmissor envolvido na transmissão sináptica pós-ganglionar. Dentro dos gânglios autônomos (simpáticos e parassimpáticos), as sinapses são colinérgicas, isto é, a acetilcolina é o neurotransmissor entre os neurônios pré e pós-ganglionares. Entretanto, nas sinapses pós-ganglionares encontramos neurotransmissores diferentes: a **noradrenalina** está presente nas terminações pós-ganglionares simpáticas e a **acetilcolina**, nas terminações pós-ganglionares parassimpáticas.

Essa diferença tem fundamental importância na farmacologia clínica, pois permite a aplicação de drogas terapêuticas capazes de simular ou antagonizar a ação de um ou de outro sistema. As drogas parassimpaticomiméticas simulam a ação do parassimpático e as drogas simpaticomiméticas simulam a ação do simpático.

Diferenças Fisiológicas

A ação do simpático é mais generalizada e aumenta em momentos de maior gasto de energia, quando aumenta a necessidade da mobilização das reservas energéticas. Já a ação do parassimpático é mais localizada e ocorre predominantemente nos momentos de assimilação e de restituição de reservas energéticas.

A maior parte dos órgãos é controlada pelos dois sistemas, mas alguns órgãos são inervados exclusivamente por um deles, como veremos adiante. Tanto a estimulação simpática quanto a parassimpática provocam efeitos excitatórios em alguns órgãos e inibitórios em outros. Em geral, quando o simpático excita um órgão, o parassimpático o inibe, sugerindo um antagonismo funcional entre esses dois sistemas. Entretanto, em condições normais, eles são programados para trabalhar em perfeita harmonia, coordenando a atividade de todos os órgãos de forma a compensar as diversas condições impostas ao organismo e manter a homeostasia.

As diferenças fisiológicas entre o simpático e o parassimpático relacionadas com as suas ações sobre os diferentes órgãos são apresentadas a seguir.

Controle Motor Intrínseco do Olho. O SNA controla três funções dos olhos: o diâmetro de abertura pupilar, a pressão intra-ocular (dentro da câmara anterior, que contém o humor aquoso) e a focalização da lente. A abertura da pupila se faz de acordo com a luminosidade do ambiente, sendo que o simpático produz a dilatação da pupila ou **midríase** e o parassimpático, a contração da pupila ou **miose**. Já a focalização da lente é controlada quase totalmente por fibras parassimpáticas, bem como a pressão na câmara anterior do olho.

Controle sobre a Função Digestiva. A estimulação parassimpática aumenta a atividade global do tubo digestivo, aumentando simultaneamente o peristaltismo e as secreções digestivas. O parassimpático estimula principalmente a liberação de ácido clorídrico no estômago, mas também influencia, entre outras, a secreção da vesícula biliar (por contração) e a secreção pancreática. A função normal do tubo gastrointestinal não depende muito do simpático, mas a estimulação simpática, em situações fisiológicas especiais (estado de alarme, ansiedade etc.) ou patológicas, pode inibir o peristaltismo, diminuindo a propulsão dos alimentos ao longo do tubo, podendo gerar, por exemplo, constipação intestinal.

Efeitos sobre a Fisiologia Cardiorrespiratória. O simpático atua no coração aumentando a frequência dos batimentos cardíacos e a força de contração ventricular. No aparelho respiratório, o simpático aumenta a frequência respiratória e dilata os brônquios, promovendo um aumento da oxigenação pulmonar e, conseqüentemente, sangüínea. Por sua vez, o parassimpático diminui a frequência dos batimentos cardíacos e da respiração e produz broncoconstrição (diminuição do diâmetro interno dos brônquios).

Controle dos Vasos Sangüíneos e da Pressão Arterial Sistêmica. Geralmente, as artérias de várias partes do corpo sofrem constrição pela estimulação simpática, influenciando a pressão arterial sistêmica. Esta é o resultado das forças geradas pela: (1) propulsão do sangue dada pelo coração e (2) resistência oferecida pelo sistema vascular ao fluxo sangüíneo. A estimulação simpática aumenta a propulsão cardíaca do sangue e a resistência ao fluxo em várias partes do organismo (pela constrição arterial), podendo aumentar a pressão. O parassimpático apenas dilata alguns vasos em áreas restritas, como na face, onde provoca a hiperemia típica do rubor facial.

Controle da Formação de Urina e Micção. Sobre a bexiga, o parassimpático promove a micção, contraindo a sua musculatura e relaxando o esfíncter uretral. Já o simpático inibe a micção, tendo efeitos contrários aos do parassimpático sobre as estruturas mencionadas. Em condições específicas, que serão estudadas em outros capítulos, o simpático contrai a artéria renal, diminuindo o fluxo do sangue através dos rins e, conseqüentemente, a formação de urina. Este efeito simpático pode desencadear uma série de respostas orgânicas envolvidas com o equilíbrio hidrossalino corporal.

Controle das Secreções das Cavidades Faciais e da Sudorese. O parassimpático promove a salivação, estando relacionado com a secreção de uma saliva fluida, abundante e rica em enzimas digestivas. Já o simpático relaciona-se com uma saliva mais espessa, menos abundante e rica em muco, cuja função é evitar o ressecamento da boca. O parassimpático também controla as glândulas lacrimais e paranasais, estando relacionado com o lacrimejamento e a coriza. As glândulas sudoríferas são inervadas apenas pelo simpático, sendo este, portanto, responsável pela sudorese.

Controle da Secreção do Hormônio Adrenalina. A ativação do simpático estimula a secreção de adrenalina, também chamada de epinefrina, que é um hormônio produzido pela medula da glândula supra-renal. Sua função é ampliar, em intensidade e duração, os efeitos simpáticos. Quando na circulação sanguínea, a adrenalina é capaz de promover todas as respostas orgânicas típicas das descargas simpáticas citadas anteriormente, sendo a ação deste hormônio mais potente do que a ação nervosa direta.

As supra-renais são duas glândulas que, como o próprio nome diz, localizam-se sobre os rins, e sua medula (camada mais interna da glândula) recebe farta inervação simpática, sendo controlada por este sistema. Na realidade, a medula supra-renal secreta um conteúdo hormonal que contém duas catecolaminas: a adrenalina e o resíduo da sua síntese, a noradrenalina. Contudo, a primeira representa a maior taxa desse conteúdo. As catecolaminas são substâncias cuja síntese se inicia com a tirosina, como mostrado na Fig. 3.4a do Cap. 3.

Efeitos sobre as Funções Sexuais. O SNA tem funções bem definidas na fase preliminar e durante o ato sexual. O parassimpático está envolvido com o preparo do organismo para a realização do ato sexual, enquanto o simpático é responsável pelo clímax, que finaliza o ato. Assim, o parassimpático promove a ereção do pênis, no sexo masculino, e do clitóris, no feminino, além de estimular todas as glândulas exócrinas, causando a liberação dos fluidos que facilitam o coito e a fertilização. Já o simpático é o responsável pela contração rítmica das vias espermáticas durante a ejaculação e pela contração da vagina e do útero, durante o orgasmo feminino.

Como mostrado por todas essas funções, o simpático é o sistema que se relaciona com a “ação” e o parassimpático, com o “repouso”. Ou seja, durante momentos de exercício, de expectativa ou tensão, o sistema mais atuante é o simpático, enquanto em momentos de relaxamento e pós-prandiais é que o parassimpático se encontra mais ativo.

REGULAÇÃO AUTONÔMICA VISCERAL DURANTE O EXERCÍCIO

Para um entendimento melhor da regulação autonômica do organismo e a integração entre o sistema simpático e o

parassimpático, vamos analisar as condições fisiológicas de um animal na mata fugindo de um predador. Nesta condição, o simpático é o sistema mais ativo, em comparação com o parassimpático. Este se encontra inibido em praticamente todos os níveis.

Começando pelo aparelho musculoesquelético, a corrida causa um importante **aumento do metabolismo** nas células musculares para produção de energia. Sabemos que esse metabolismo, que é produtor de ATP, envolve o consumo de O_2 pela cadeia respiratória. Em função dessa necessidade, o **sistema simpático** vai aumentar a frequência respiratória e promover a **broncodilatação**, de forma a **aumentar o fluxo de O_2** através dos pulmões. Ao mesmo tempo, o simpático vai **aumentar a frequência cardíaca** e a **força de contração ventricular**, aumentando, assim, a velocidade da perfusão sanguínea através dos pulmões e dos músculos, além do aumento da pressão arterial sistêmica. Essas mudanças vão potencializar a absorção do O_2 ao nível pulmonar e a oxigenação dos tecidos. Em paralelo, o simpático **estimula a medula da supra-renal**, que passa a liberar as catecolaminas para ampliar e sustentar os efeitos simpáticos. Além disso, a **adrenalina** tem importante ação sobre o fígado, estimulando este órgão a sintetizar glicose a partir de reservas energéticas, para suprir e aumentar a glicemia (taxa de glicose sanguínea).

O aumento do metabolismo muscular significa aumento da produção de calor, e a ação simpática ativa dois mecanismos importantes de perda de calor corporal: o aumento da respiração (que se dá primeiro) e a **sudorese**. O suor é o mais potente veículo de eliminação de calor metabólico, mas a perda através da expiração também é considerável.

Quanto ao aparelho digestivo, durante a corrida, a sua função será inibida pela baixa atividade parassimpática paralela ao aumento da atividade simpática, não sendo o estado de exercício favorável à digestão. Assim, é compatível com o estado de exercício a **diminuição do peristaltismo** e a **contração dos esfíncteres**, principalmente o anal, já que este momento não é indicado, evidentemente, para o reflexo de defecação. O mesmo pode-se dizer em relação ao sistema urinário. Durante o exercício intenso, o simpático faz vasoconstrição da artéria renal e reduz o fluxo sanguíneo através dos rins e **diminui a formação de urina**. Este efeito é, sem dúvida, complementar ao aumento da sudorese, já que a função simpática ativa a eliminação de água pelo suor para dissipação de calor, mas diminui a eliminação pela urina, evitando uma perda excessiva da água corporal.

Quando encontra um esconderijo, o animal pára de correr e, então, os mecanismos parassimpáticos de relaxamento são ativados. O seu organismo começa um processo de retorno ao estado de repouso. Dentre várias mudanças que surgem, são observadas a diminuição gradual dos trabalhos respiratório, cardíaco e metabólico e a redução da secreção de adrenalina e do suor. Essas mudanças são seguidas pela ativação, também gradual, das funções digestiva e urinária.

Hipotálamo

Embora seja uma região de pequenas dimensões, correspondendo a menos de 1% do volume do cérebro, o hipotálamo é a área do SNC que tem sob sua responsabilidade uma série de funções fundamentais para a vida. Localiza-se no diencéfalo (ver Fig. 5.8, Cap. 5), que constitui a parte interna do cérebro, onde se encontra o III ventrículo. O hipotálamo forma a porção ventro-rostral da parede deste ventrículo, e em uma secção sagital do cérebro, observa-se que é separado do tálamo por um sulco denominado **sulco hipotalâmico** (Fig. 5.8).

Sabemos que o organismo animal é dotado de atributos especiais que possibilitam a sua existência sob inúmeras condições antagônicas à vida, já que todos os órgãos e tecidos são capazes de ajustar o seu funcionamento no sentido de manter estáveis as condições do organismo. O hipotálamo funciona como um centro regulador e integrador de diversas respostas orgânicas e comportamentais, tendo como objetivo a manutenção do equilíbrio orgânico ou homeostasia.

Por definição, **homeostasia** é a capacidade que tem o organismo vivo de manter as condições constantes no ambiente corporal interno, frente a enorme variabilidade de estímulos externos, sendo um processo de interação orgânica, que dispara um conjunto de mecanismos, que equilibra várias influências e efeitos, de forma a gerar um estado ou comportamento interno estável. O conceito de homeostasia foi proposto por Claude Bernard (1865), em referência à estabilidade dos sistemas biológicos, tendo sido bastante discutido por I. Prigogine (ganhador do prêmio Nobel de Química em 1977) na década de 1940, dentro do âmbito do teorema da produção de mínima entropia aplicável aos estados de não-equilíbrio estacionário. No início do século passado, Walter B. Cannon (1932) e H. Selye (1946) demonstraram o papel de alguns hormônios e do hipotálamo no processo homeostático.

Neste capítulo, uma rápida revisão da anatomia do hipotálamo será feita, ressaltando os aspectos relevantes para o entendimento das suas conexões funcionais com o restante do sistema nervoso. Depois, serão discutidas as funções do hipotálamo e suas relações com os sistemas de regulação orgânica: o sistema nervoso autônomo e o sistema endócrino.

ANATOMIA DO HIPOTÁLAMO

As partes do hipotálamo que são visíveis em um cérebro inteiro (sem cortes) são: corpos mamilares, túber cinéreo, infundíbulo e quiasma óptico (Fig. 12.1). A estrutura interna do hipotálamo é constituída por uma matriz difusa de células de diversos tamanhos, que formam a substância cinzenta central. Nessa substância é possível distinguir regiões onde a densidade de corpos neuronais é maior e outras em que os neurônios estão mais dispersos. Tais regiões de maior densidade são consideradas núcleos hipotalâmicos.

Látero-rostralmente ao hipotálamo se encontra uma grande massa de substância cinzenta que é a região olfatória basal. Dorsalmente a esta região, e próximo à comissura anterior, localiza-se a **região septal**, onde estão os **núcleos septais medial e lateral** (Fig. 5.8).

Para fins didáticos, o hipotálamo pode ser dividido em quatro partes distintas: hipotálamo anterior, hipotálamo posterior, hi-

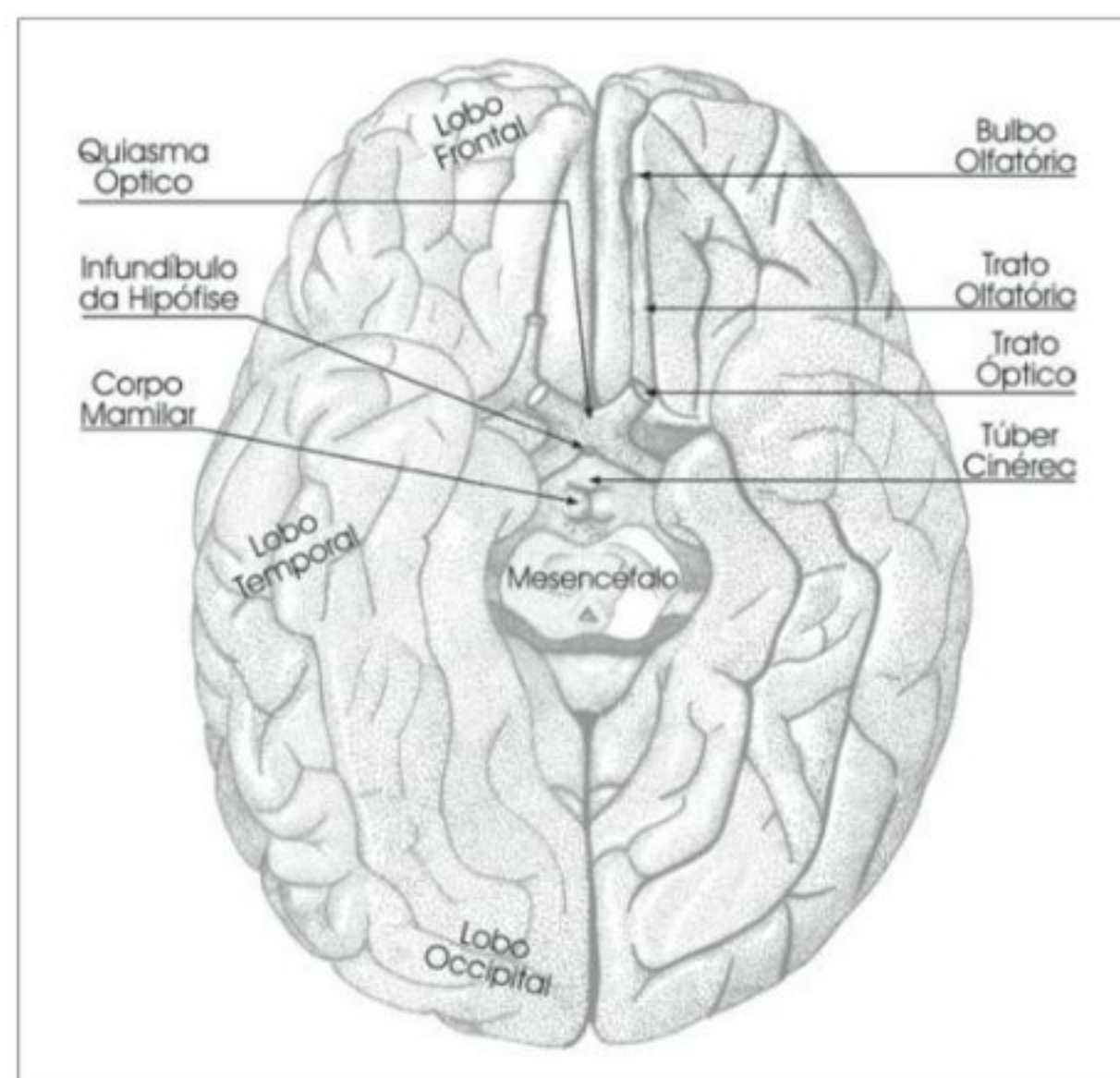


FIG. 12.1 Vista inferior do cérebro, mostrando as estruturas do hipotálamo visíveis externamente.

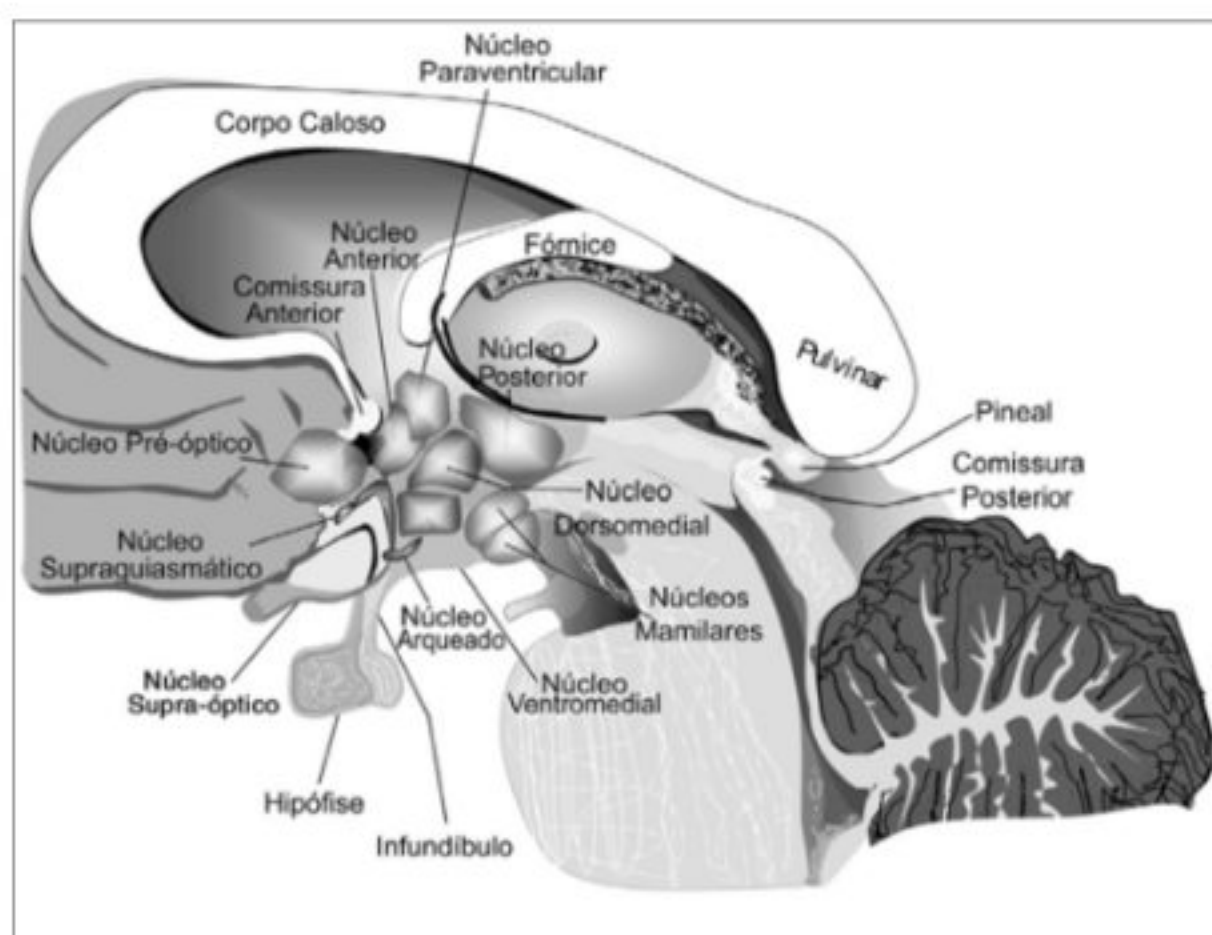


FIG. 12.2 Face medial do diencéfalo, mostrando alguns dos núcleos hipotalâmicos.

potálamo lateral e hipotálamo medial. As partes lateral e medial são separadas por um plano sagital imaginário que passa através da coluna anterior do *fórnice*. Em cada uma dessas partes hipotalâmicas são encontrados diversos grupamentos nucleares ou áreas nucleares, sendo essa distribuição relacionada a seguir e alguns desses grupamentos são assinalados na Fig. 12.2.

No **hipotálamo anterior** encontram-se a área pré-óptica e os núcleos anterior, *supra-óptico*, *paraventricular* e *supraquiasmático*. Essa região hipotalâmica tem importantes relações com a hipófise. Dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares partem fibras que formam o **trato hipotálamo-hipofisário** e que terminam no lobo posterior da hipófise. O *núcleo supraquiasmático* está relacionado com a regulação de funções dependentes do ciclo circadiano.

Dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares partem fibras para a hipófise e o núcleo supraquiasmático regula funções circadianas.

No **hipotálamo posterior** encontra-se a área mamilar, formada pelos núcleos mamilares lateral, medial e intercalado, além de uma área posterior, onde a distribuição de neurônios é dispersa. Já no **hipotálamo medial** há quatro núcleos distintos ao microscópio: o dorsomedial, o ventromedial, o núcleo arqueado e o tuberal (no túber cinéreo). Estes dois últimos têm relações indiretas com a hipófise. As fibras eferentes desses núcleos vão formar o **trato túbero-hipofisário**, que conduz substâncias produzidas nesses núcleos e que são drenadas para a circulação sanguínea hipofisária. Essas substâncias são chamadas de **fatores hipotalâmicos**. No **hipotálamo lateral** é encontrado o núcleo lateral e uma área onde os neurônios se distribuem dispersamente.

PRINCIPAIS CONEXÕES DO HIPOTÁLAMO

O conhecimento das conexões aferentes e eferentes do hipotálamo auxilia na compreensão dos mecanismos desen-

cadeados por essa importante área do cérebro, que são respostas típicas deste centro regulador.

Conexões Aferentes

As fibras nervosas que chegam ao hipotálamo conduzem informações importantes somestésicas, viscerais, psíquicas e emocionais, que funcionam como estímulos para o processamento e desencadeamento de ações adequadas a cada situação. São muitas as conexões aferentes do hipotálamo, sendo o feixe prosencefálico medial uma das mais importantes. A seguir relacionamos as principais conexões hipotalâmicas com suas respectivas origens. Algumas dessas conexões podem ser conferidas na Fig. 12.3, que esquematiza as principais relações hipotalâmicas.

Feixe Prosencefálico Medial. Tem origem nas regiões olfatórias basais e septal e termina na formação reticular mesencefálica. Esse feixe contém fibras que conduzem sinais nos dois sentidos e, no seu trajeto, ele faz conexões com os núcleos pré-ópticos, dorsomedial e ventromedial do hipotálamo. A sua principal função é trazer informação do tipo olfativa, integrando circuitos olfato-viscerais e olfato-somáticos, que desencadeiam respostas viscerais e somáticas adequadas aos estímulos olfatórios, tais como a salivação estimulada pelo

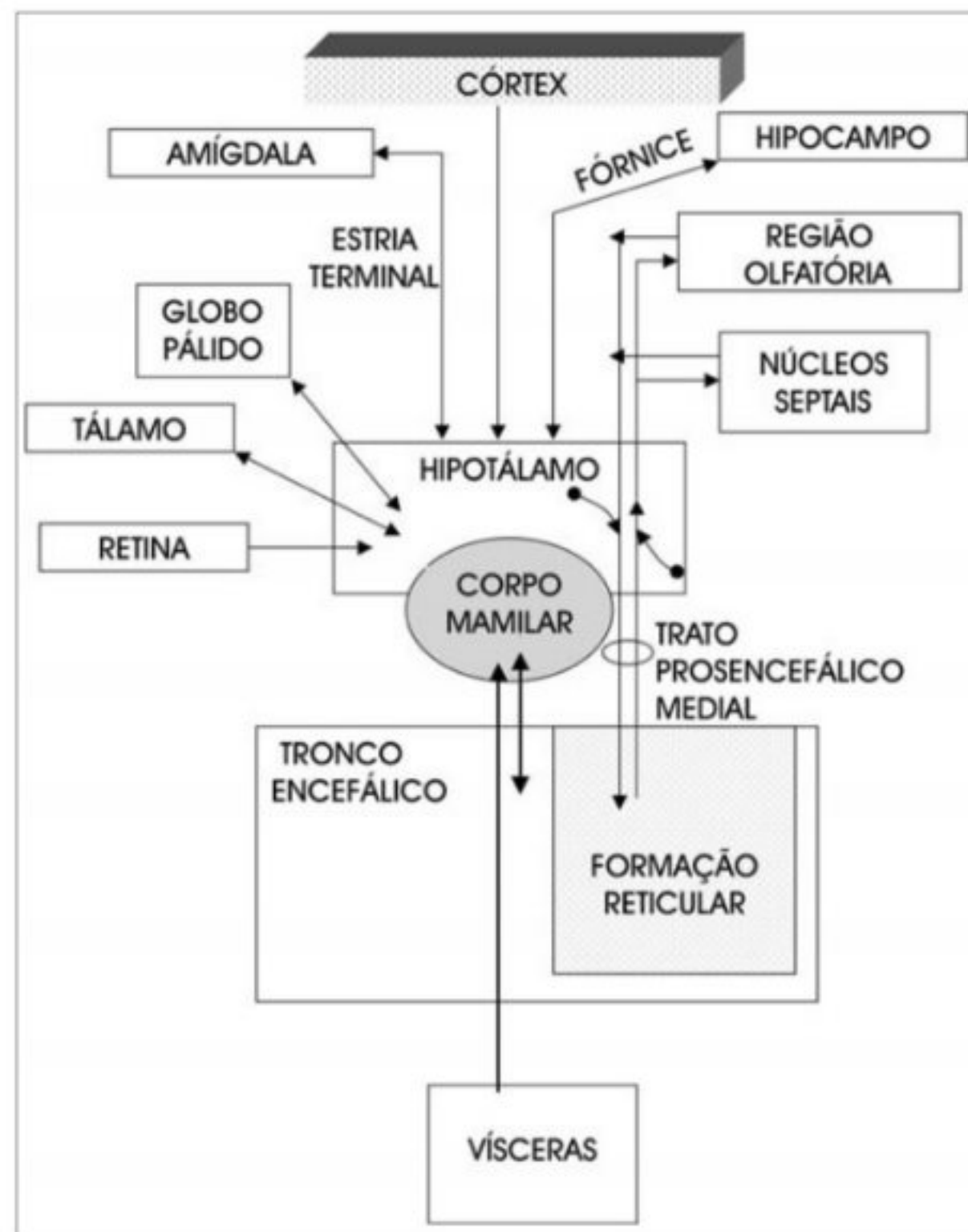


FIG. 12.3 Diagrama mostrando as principais conexões hipotalâmicas.

aroma da comida e a orientação olfativa reflexa característica da busca pelo alimento.

Fibras Hipocampo-hipotalâmicas. Originadas na formação hipocampal, chegam ao núcleo medial mamilar através do **fórnice**. Essas fibras hipocampo-hipotalâmicas, bem como as amígdalo-hipotalâmicas (descritas a seguir), integram o sistema límbico, estando relacionadas com as respostas afetivas.

Fibras Amígdalo-hipotalâmicas. Estas fibras chegam ao hipotálamo principalmente através da **estria terminal**, oriundas do complexo amigdalóide e se projetam para os núcleos pré-óptico, área anterior, ventromedial e arqueado. Algumas dessas fibras também alcançam o núcleo lateral do hipotálamo, através da via amigdalofugal.

Fibras Tálamo-hipotalâmicas. Originam-se principalmente nos núcleos mediais do tálamo e formam um feixe bem compacto que liga o tálamo ao hipotálamo. Parte dessas fibras também integra o sistema límbico.

Fibras Aferentes Viscerais e Reticulares (ou tegmento-hipotalâmicas). São fibras que atingem o hipotálamo através de três feixes: pedúnculo mamilar, fascículo longitudinal dorsal e feixe prosencefálico medial. O *pedúnculo mamilar* se origina nos *núcleos tegmentares* dorsal e ventral do mesencéfalo e se projeta principalmente sobre o *núcleo mamilar lateral*. O componente ascendente do *fascículo longitudinal dorsal* origina-se na *substância cinzenta periaquedutal* do mesencéfalo, terminando na substância periventricular do hipotálamo. Através dessas fibras as informações viscerais (incluindo as gustativas que partem do núcleo solitário, no bulbo) atingem o hipotálamo.

As fibras aferentes viscerais que ascendem pelo tronco encefálico passam pela formação reticular, núcleo interpeduncular (no mesencéfalo) e outras estruturas do tegmento mesencefálico, e formam parte do feixe prosencefálico medial (fibras ascendentes). As informações erógenas chegam ao corpo mamilar através desse caminho e, no hipotálamo, essas informações são processadas, resultando nas reações autônomas que acompanham o ato sexual.

Fibras Retino-hipotalâmicas. Oriundas das células ganglionares da retina, projetam-se sobre o núcleo supraquiasmático e conduzem impulsos gerados pela estimulação luminosa. Tal informação constitui a base para a geração dos ciclos biológicos circadianos orientados pela luminosidade, como, por exemplo, o controle hormonal do ciclo reprodutivo em animais e o controle da secreção de alguns hormônios em humanos.

Fibras Córtico-hipotalâmicas. Essas fibras saem do córtex frontal, principalmente da área orbital (ver Fig. 5.5). A existência de um circuito órbito-hipotalâmico justifica a capacidade de controle do hipotálamo sobre as respostas viscerais e somáticas. Tal controle lapida as respostas de forma a torná-las adequadas aos costumes e hábitos sociais. Essa lapidação parece ser o resultado da construção, orientada diretamente pelo córtex orbital, de circuitos hipotalâmicos adequados

para modular as reações emocionais primárias e reflexos primitivos. Através do aprendizado e condicionamento, o córtex orbital constrói circuitos aptos para esse controle.

Fibras Pálido-hipotalâmicas. Têm origem no globo pálido do telencéfalo e terminam no núcleo ventromedial. São fibras que trazem informações dos gânglios da base para o hipotálamo.

Além dessas conexões diretas, várias áreas corticais têm influência indiretamente sobre o hipotálamo. É o caso do giro do cíngulo que parece influenciar o hipotálamo através do córtex piriforme e do hipocampo. O córtex do giro do cíngulo recebe, por sua vez, informações indiretas do hipotálamo, que são intermediadas pelo grupo nuclear anterior do tálamo e que alcançam aquele giro através de fibras talâmicas.

Conexões Eferentes

Pelas fibras eferentes saem os impulsos hipotalâmicos resultantes do processamento dos dados de entrada, que alcançam os vários sistemas orgânicos e efetuam a coordenação espaço-temporal das funções dos mesmos. Alguns feixes hipotalâmicos têm fibras eferentes e aferentes (Fig. 12.3), como por exemplo os **feixes prosencefálico medial, longitudinal dorsal e pedúnculo mamilar**.

Conexão com o Tronco Encefálico. É feita através dos três tratos citados anteriormente. Os impulsos que deixam o hipotálamo caminham ao longo da formação reticular, até atingir os núcleos parassimpáticos dos nervos cranianos (núcleo de Edinger-Westphal do oculomotor, núcleo motor do trigêmeo, núcleos salivatório e lacrimal, núcleo ambíguo, núcleo do hipoglosso e núcleo do vago), os núcleos simpáticos da medula toracolombar e os parassimpáticos da medula sacral. Os núcleos somáticos também recebem informações do hipotálamo, a partir dos centros de regulação térmica, produzindo o “tremor” em temperaturas baixas. O **fascículo mamilo-tegmentar** tem origem no corpo mamilar e destina-se à formação reticular e ao tegmento do mesencéfalo.

Trato Mamilo-talâmico. Conecta o tálamo e o hipotálamo reciprocamente. As fibras eferentes ligam o corpo mamilar aos núcleos anteriores do tálamo, que por sua vez ligam-se ao giro do cíngulo, como já foi dito.

Conexões Eferentes com o Telencéfalo. O hipotálamo lateral envia fibras para os núcleos septais através do feixe prosencefálico medial. Os núcleos septais, por sua vez, fornecem fibras para o hipocampo, através do fórnice, e a estria terminal conduz informações do hipotálamo para o complexo amigdalóide.

FUNÇÕES DO HIPOTÁLAMO

Como já mencionado, a função primária do hipotálamo é manter a homeostasia do organismo, pois ele desempenha o papel principal na regulação dos vários processos metabólicos

e comportamentais básicos. O hipotálamo se relaciona com todas as atividades viscerais, sendo o principal centro subcortical de regulação de atividades simpática e parassimpática. Influencia na regulação do sono, do metabolismo de açúcares e gorduras, controla a temperatura corporal e o balanço hídrico. Além disso, o hipotálamo tem implicação nas reações afetivas, graças a sua estreita relação com o sistema límbico.

Regulação da Temperatura

Os sistemas enzimáticos do organismo são diretamente dependentes da temperatura do corpo para o seu bom desempenho. O controle da temperatura corpórea dos animais homeotérmicos é bastante rígido.

No ser humano, os mecanismos de regulação são tão eficientes ao ponto de manter a temperatura corporal interna de um indivíduo nu em um ambiente a 10°C praticamente igual àquela medida a 50°C. A temperatura interna média humana medida na boca varia de 36,7°C a 37°C, sendo muito mais estável do que a temperatura periférica ou cutânea, que muda com a temperatura ambiente. Em condições normais, a temperatura interna é aproximadamente 0,5°C maior do que a cutânea e as extremidades do corpo são mais frias do que o tronco.

A regulação da temperatura corporal envolve os sistemas isolantes do corpo, além de mecanismos complexos mediados principalmente pelo hipotálamo com base na produção, conservação e dissipação de calor. Os principais sistemas isolantes são a pele, os tecidos subcutâneos e a gordura subcutânea.

A pele é um sistema eficiente de regulação do ganho e perda de calor. A quantidade de calor que se difunde pela pele depende do fluxo de sangue que atravessa os vasos cutâneos e da quantidade de calor produzido no organismo. Esta última varia com a intensidade do metabolismo basal de todas as células do organismo e com o nível do metabolismo muscular durante o exercício. Em condições de repouso muscular, os órgãos profundos (fígado, cérebro, coração e músculos esqueléticos) são os principais responsáveis pela produção de calor. Este calor é então transferido para a pele e se difunde para o meio ambiente. A dissipação do calor para o ambiente se dá por: (1) irradiação (transmissão de calor sem contato direto entre os dois corpos) e (2) condução (transmissão por contato direto).

Quando ocorre uma variação na temperatura do sangue que circula através do hipotálamo, impulsos são transmitidos aos centros reguladores térmicos hipotalâmicos. Estes centros controlam a perda ou a produção de calor, através de suas vias descendentes. O hipotálamo anterior é sensível aos aumentos de temperatura corporal e dispara os mecanismos de dissipação de calor. Já o hipotálamo posterior é sensível ao abaixamento de temperatura.

A estimulação do hipotálamo anterior promove a dissipação de calor e do hipotálamo posterior, a produção de calor.

Em resposta a uma **queda da temperatura**, o hipotálamo promove uma **vasoconstrição periférica**, que tem como objetivo evitar a perda do calor sanguíneo. Se este mecanismo não for suficiente, um outro é acionado, o **tremor**, que causa aumento do metabolismo e, conseqüentemente, da produção de calor.

Em resposta a uma **elevação da temperatura**, o hipotálamo promove **vasodilatação periférica**, que tem como objetivo a dissipação de calor através dos capilares cutâneos. Quando este mecanismo não é suficiente para normalização da temperatura interna, o hipotálamo dispara o mecanismo da **sudorese**, que resulta da estimulação das glândulas sudoríparas por fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático. Estas glândulas apresentam uma porção interna espiralada secretora de suor e um ducto (ou canículo glandular); este se estende pela derme e epiderme para o meio externo, como mostrado na Fig. 12.4. As fibras simpáticas colinérgicas se ramificam intensamente na base da glândula, fazendo uma inervação abrangente da porção espiralada. A quantidade de suor secretada pelas glândulas sudoríparas é determinada pela intensidade da estimulação simpática, que depende do grau de adaptação da pessoa ao ambiente. A transpiração de uma pessoa em um ambiente quente pode variar desde 1 litro/h, se ela não se adaptar bem ao calor, até 3 litros/h, no caso de uma boa adaptação.

O hipotálamo responde com a vasoconstrição e tremor ao abaixamento da temperatura e com vasodilatação e sudorese à elevação da mesma.

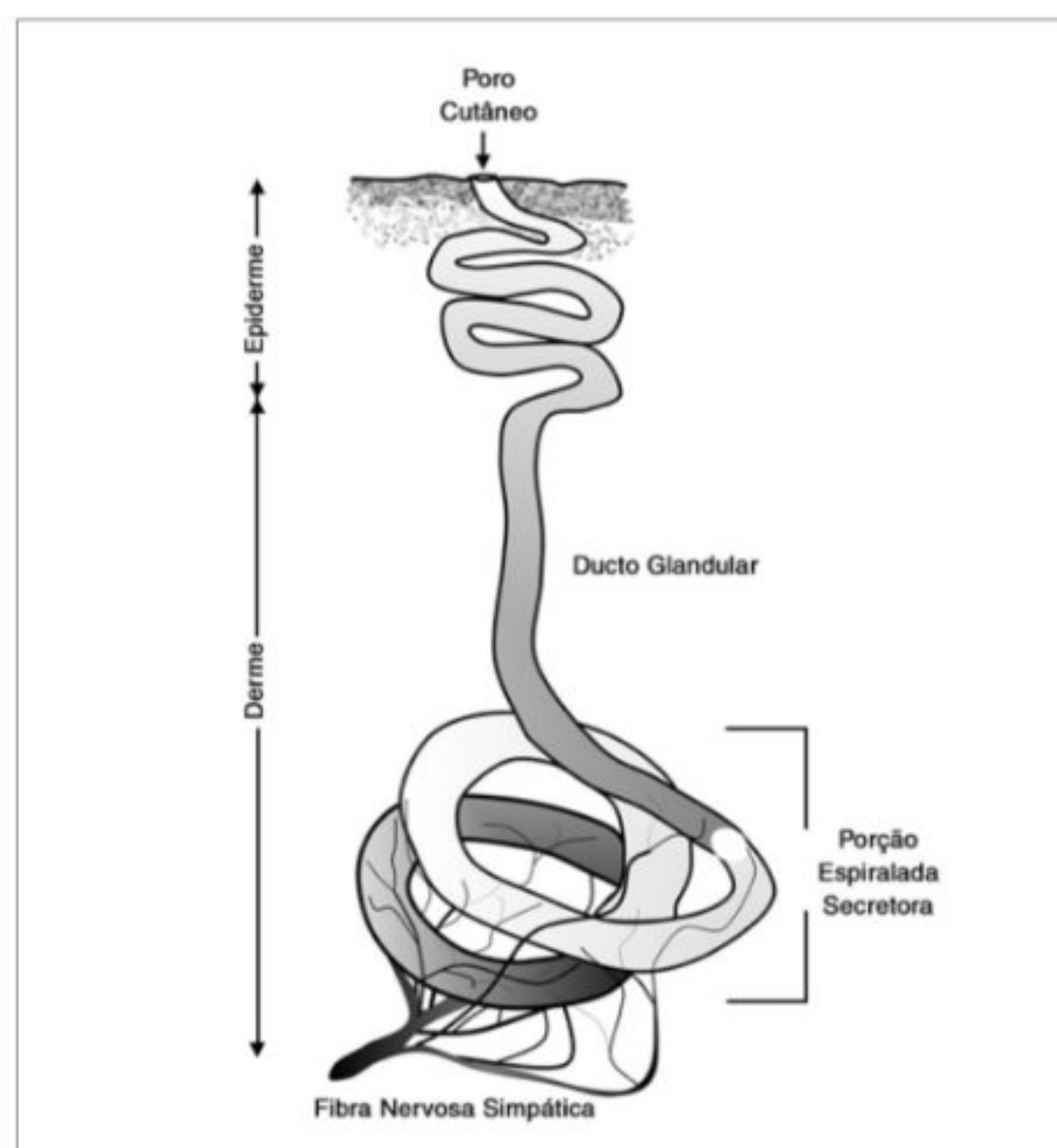


FIG. 12.4 Esquema de uma glândula sudorípara.

A lesão nos centros hipotalâmicos de controle de temperatura produz uma **poiquilotermia** (incapacidade de regular a temperatura interna). As lesões no **hipotálamo anterior** produzem “febre central” ou **hiperpirexia**, que pode ter como causa meningiomas supra-selares ou complicação pós-cirúrgica hipotalâmica. Lesão no **hipotálamo posterior** impede a regulação da temperatura tanto em ambientes frios quanto quentes.

A febre é uma reação normal do organismo a substâncias endógenas pirogênicas (que causam febre), produzidas em resposta a infecção ou inflamação. Estas substâncias agem ao nível hipotalâmico, acionando os mecanismos produtores de calor. Nos casos de infecção e inflamação, o aumento da temperatura é importante para ativar as respostas de defesa orgânica. Um dos efeitos positivos da hipertermia durante uma infecção é a estimulação da fagocitose realizada pelos macrófagos, que resulta na destruição do agente infeccioso. Apenas a febre acima de 43°C é considerada nociva para o organismo, pois pode causar séria lesão cerebral. Entretanto, muitas pessoas, principalmente as crianças, são sensíveis a pequenos aumentos de temperatura, e respondem com crises convulsivas. Um quadro importante de **hipotermia** também pode causar sérios danos orgânicos. O organismo humano é capaz de suportar temperaturas corporais baixas de até 28°C. Isto leva à diminuição dos processos metabólicos e fisiológicos, com diminuição das frequências cardíaca e respiratória, da pressão arterial e do nível de consciência.

Regulação da Ingestão de Alimentos

A estimulação elétrica do hipotálamo lateral induz o animal a comer mesmo depois de saciado, e a estimulação no núcleo ventromedial leva a um desinteresse pelo alimento. Assim, é admitida a existência de um **centro de fome** no **hipotálamo lateral**, que deflagra o comportamento alimentar, e de um **centro da saciedade** no **núcleo ventromedial**, envolvido com a inibição desse comportamento. De fato, na região lateral do hipotálamo, existem **glicorreceptores**, receptores sensíveis à variação da **glicemia**, que é a *taxa de glicose sanguínea*. Esses receptores ativam o centro da saciedade diante de elevações glicêmicas. Quando a glicemia cai, o centro da saciedade é inibido e o centro da fome dispara o comportamento que o caracteriza. A destruição cirúrgica do centro da fome leva a uma severa desnutrição por anorexia e a destruição do centro da saciedade produz hiperfagia (fome intensa) e obesidade.

As emoções também influenciam o comportamento alimentar. Lesões dos núcleos amigdalóides (importante estrutura do circuito da emoção) causam hiperfagia em animais experimentais. Essa hiperfagia amigdaloidiana é menos intensa do que a hipotalâmica, mas é acompanhada por comportamento agressivo e perda do critério da escolha de alimentos e o animal ingere qualquer coisa, até objetos não-comestíveis (porcas, parafusos etc.).

Nos seres humanos, diversos fatores interferem nas respostas geradas pelos centros controladores da fome. Os sentidos como o olfato, a visão e a sensação do estômago vazio são alguns exemplos de fatores que influenciam o interesse alimentar. Adicionalmente, fatores culturais também interferem no apetite, bem como situações de convalescença, ansiedade, nível de atividades psíquicas e físicas.

Manutenção do Equilíbrio Hídrico

O **equilíbrio hídrico** é a manutenção de um balanço adequado entre a água que é ingerida e a que é perdida na respiração, transpiração, urina e fezes. Dois processos regulados pelo hipotálamo relacionados com essa regulação são a ingestão de água e a perda de água pelo corpo.

A estimulação elétrica da **região anterior** do hipotálamo produz um **estado de sede** intensa, resultando em um grande consumo de água. O aumento da pressão osmótica dos líquidos corporais estimula os osmoceptores situados nessa região, receptores sensíveis à variação de osmolaridade. Já lesões no hipotálamo lateral, ao nível do **núcleo ventromedial**, determinam **diminuição ou abolição da ingestão de água** (hipodipsia e adipsia, respectivamente), sem afetar a ingestão de alimentos sólidos. Assim, é reconhecida a existência de um “centro da sede” e um “centro da saciedade da sede” no hipotálamo.

A estimulação do hipotálamo anterior gera estado de polidipsia e do núcleo ventromedial causa hipodipsia ou adipsia.

O centro da sede é bastante vascularizado, sendo a osmolaridade plasmática o fator principal de regulação do consumo de água; mas há também estímulos sensitivos que são potentes para estimular a sede. Um exemplo disso é a estimulação gerada pelo ressecamento da mucosa da faringe. Já foi demonstrado que, mesmo com lesão no centro hipotalâmico da sede, um animal bebe pequenas quantidades de água para aliviar esse ressecamento.

O principal agente regulador da perda de água corporal é o hormônio **ADH** (antidiurético), que é produzido no hipotálamo e liberado pela hipófise. A concentração do plasma sanguíneo é constantemente aferida pelos osmoceptores hipotalâmicos. Se esta concentração aumenta (hiperosmolaridade plasmática), os osmoceptores estimulam a produção de ADH. Esse hormônio passa para o sangue, indo atuar nos rins, causando maior reabsorção de água, deixando a urina mais concentrada. Se a concentração osmolar do plasma cai, a liberação de ADH é inibida e o excesso de água é excretado pela urina, ficando a urina mais diluída. Certas substâncias, como é o caso do álcool, aumentam a produção de urina por inibição da secreção de ADH. Este hormônio será estudado melhor no próximo capítulo, referente à fisiologia hipofisária.

Além do ADH, há outros hormônios que participam indiretamente do equilíbrio hídrico por regularem a perda de sais do organismo, tais como a aldosterona, hormônio produzido pela supra-renal. Este mecanismo será estudado mais adiante, no Cap. 17, Fisiologia da Glândula Supra-renal.

Expressão Emocional

Estudos com mamíferos capazes de sobreviver longo tempo após remoção do córtex mostram que a capacidade de disparar reações de raiva e amizade depende de mecanismos subcorticais, sendo o hipotálamo o centro integrador de tais mecanismos. Assim, o hipotálamo é considerado o “centro da expressão emocional”.

É conhecido que um animal descerebrado (com secção abaixo do hipotálamo), isto é, com hipotálamo “desligado”, expressa apenas fragmentos de atividade emocional. Ele fica limitado na sua capacidade de apresentar as alterações viscerais e somáticas características da raiva, respondendo apenas a estímulos muito dolorosos e intensos. Animais nessa condição exibem respostas emocionais de maneira desconexa. Por outro lado, a remoção do tecido cerebral acima do túber cinéreo (superior ao corpo mamilar) em um gato produz um conjunto de reações, que caracterizam o estado de raiva (saliva, expõe os dentes e as unhas, morde, se debate etc.), e desencadeia todos os sinais de atividade simpática (ereção dos pêlos, elevação da pressão sangüínea, aceleração do ritmo cardíaco, sudorese etc.). Tal tipo de reação foi denominado “falsa raiva” pelos primeiros pesquisadores que a observaram, pois apresenta as expressões motoras e viscerais que acompanham este estado no animal normal.

Essas observações mostraram que o hipotálamo é um centro relacionado com as manifestações sintomáticas e não com a geração das emoções. De fato, o desencadeamento das expressões típicas do prazer e da raiva está relacionado com as áreas laterais do hipotálamo e o desencadeamento das expressões que definem desprazer, com a porção mediana do hipotálamo. O comportamento emocional será efetivamente estudado no Cap. 26, Fisiologia do Sistema Límbico.

Influência sobre o Sono

Já foi demonstrado experimentalmente que a estimulação do hipotálamo posterior em animais acordados conduz os mesmos a um estado de sono profundo. Embora não seja conhecido um centro de vigília dentro do hipotálamo, estudos anatômicos já revelaram que fibras oriundas da substância reticular do mesencéfalo, que é totalmente envolvida com o ciclo sono-vigília, passam pelo hipotálamo posterior, em direção ao tálamo e córtex. Uma outra observação é que lesões no hipotálamo posterior levam ao coma, pois comprometem essas fibras.

Controle do Sistema Nervoso Autônomo

O hipotálamo é também o centro organizador da atividade dos dois componentes do sistema nervoso autônomo,

o simpático e o parassimpático, de forma a produzir as respostas adequadas para cada situação orgânica. A estimulação das áreas anterior e medial do hipotálamo determina aumento das respostas vagais e sacrais, mostrando que o controle das funções parassimpáticas está relacionado com estas áreas. Já na estimulação das regiões lateral e posterior se observam as respostas de luta ou fuga típicas da reação simpática. De fato, a estimulação do hipotálamo anterior determina um aumento do peristaltismo gastrointestinal, contração da bexiga, diminuição do ritmo cardíaco e constrição pupilar, enquanto estímulos sobre o hipotálamo posterior causam diminuição do peristaltismo, aumentam a frequência dos batimentos cardíacos, da pressão sangüínea e dilatação da pupila.

Regiões do hipotálamo anterior e medial controlam o sistema parassimpático, e regiões do hipotálamo posterior e lateral controlam o simpático.

O hipotálamo é um centro que integra as funções simpáticas e parassimpáticas. Essas áreas autonômicas do hipotálamo se conectam com várias outras regiões do cérebro. As regiões parassimpáticas se conectam intensamente com os giros orbitais dos lobos frontais, com a ínsula e a parte anterior do lobo temporal. As regiões simpáticas mantêm farta conexão com o núcleo anterior do tálamo e o hipocampo.

Controle Endócrino

O hipotálamo controla a hipófise basicamente por meio de dois mecanismos: (1) ação nervosa direta sobre a liberação de certos hormônios armazenados na hipófise e (2) ação química de substâncias chamadas de **fatores hipotalâmicos**.

Controle da Neuro-hipófise

Os núcleos supra-ópticos e paraventricular produzem dois hormônios: a vasopressina ou hormônio antidiurético (ADH) e a oxitocina, que são enviados para a neuro-hipófise, sendo então armazenados nesta. Desses núcleos origina-se o trato hipotálamo-hipofisial, cujas fibras conduzem os hormônios até o seu local de armazenamento, que são liberados para a circulação sangüínea quando indicado por comando neural do próprio hipotálamo.

Como já mencionado, um dos mecanismos hipotalâmicos de equilíbrio hídrico é a regulação da diurese, que é feita através da liberação do ADH pela neuro-hipófise. O ADH parece ser produzido, principalmente, pelo núcleo supra-óptico. Uma das suas funções é provocar a reabsorção de água ao nível das células epiteliais da última porção dos túbulos renais, independentemente dos sólidos contidos na urina, controlando a concentração da mesma. O equilíbrio hídrico é atingido através da secreção contínua de ADH. A principal estimulação da secreção de ADH é o aumento na pressão osmótica do fluido extracelular, ou diminuição do volume sangüíneo.

Através da oxitocina o hipotálamo controla diversas funções relacionadas com a reprodução. No sexo feminino, esse hormônio promove o fluxo de leite e desempenha um importante papel no parto. No sexo masculino, contribui para a ejaculação durante o ato sexual.

Controle da Adeno-hipófise

Na região do túber cinéreo (que inclui o núcleo arqueado) são sintetizados determinados hormônios, que frequentemente são chamados de **fatores hipotalâmicos**, pois têm a função de controlar a produção e a secreção dos hormônios da adeno-hipófise. Dessa região origina-se o **feixe túbero-hipofisário**, que termina sobre uma rede de vasos sanguíneos que se dirigem para a hipófise. Estes vasos formam um complexo sistema de irrigação hipofisária, que é denominado sistema porta-hipofisário, e que será descrito no Cap. 14, Fisiologia Hipofisária.

Para cada hormônio da adeno-hipófise existe um *fator liberador* e, para poucos, há ainda um *fator inibidor* da liberação, como mostra a Fig. 12.5. Tais fatores regulam a secreção dessa glândula, controlando indiretamente grande parte do sistema endócrino. A relação entre o hipotálamo e a hipó-

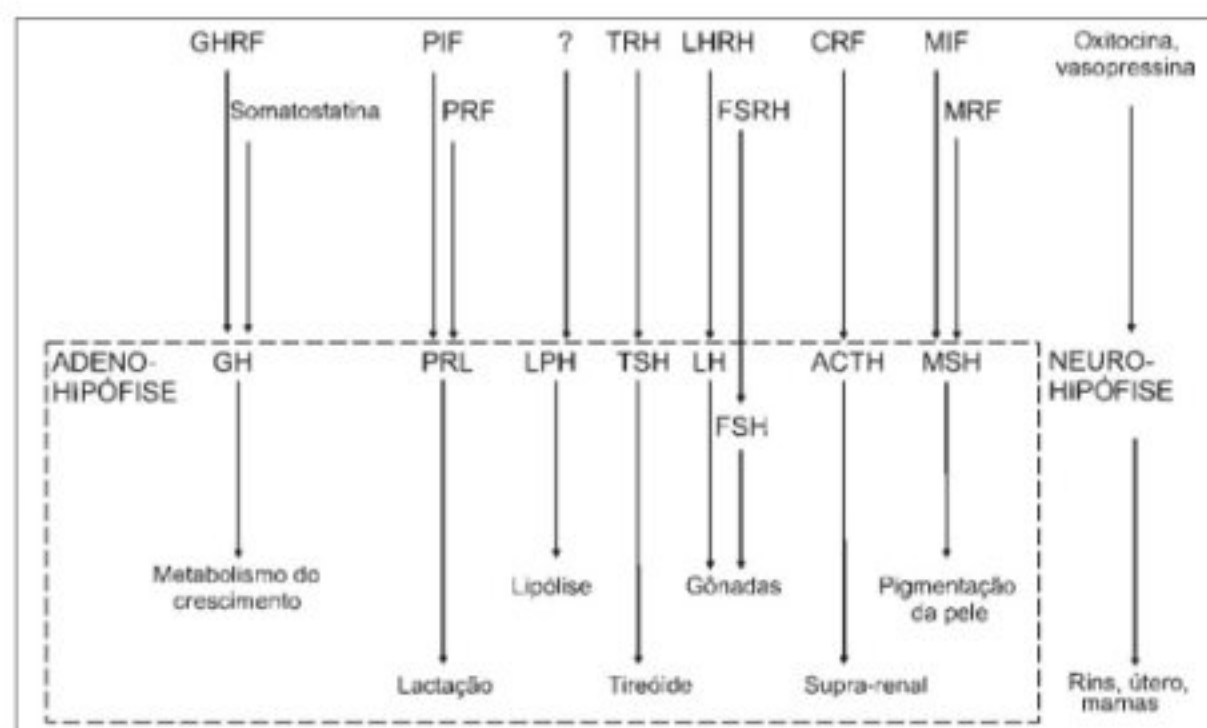


FIG. 12.5 Diagrama mostrando as relações hipotálamo-hipofisárias. Na parte de cima se encontram os fatores hipotalâmicos, no centro, seus hormônios hipofisários correlatos e, na parte inferior, os efeitos ou glândulas alvos desses hormônios.

fise determina um eixo funcional, que é chamado de **eixo hipotálamo-hipofisário**. As funções hipofisárias e a sua regulação por este eixo serão descritas mais detalhadamente no próximo capítulo, juntamente com a anatomofisiologia dessa glândula.

Glândulas e Hormônios

O sistema endócrino, em conjunto com o sistema nervoso, coordena e regula as diversas funções do organismo, tais como a reprodução, o metabolismo orgânico e o balanço energético, otimizando a distribuição de nutrientes e demais elementos para os diversos órgãos e tecidos. Essa coordenação é mediada por uma importante classe de mensageiros químicos, que são os **hormônios**. Os órgãos ou células que têm suas funções reguladas por hormônios são denominados, respectivamente, **órgãos-alvo** e **células-alvo**.

O **sistema endócrino** é o conjunto de órgãos que têm como função característica a secreção de hormônios, e esses órgãos são chamados de **glândulas endócrinas**. A palavra **endócrina** significa “secreção para o interior”, em oposição a **exócrina**, que significa “secreção para o exterior”. O estudo dos hormônios e de suas funções constitui a **Fisiologia Endócrina** e a **Endocrinologia** estuda, além da fisiologia, as alterações patológicas das glândulas e seus tratamentos.

Algumas glândulas endócrinas são órgãos completamente distintos, como, por exemplo, a hipófise e a tireóide. Entretanto, há órgãos que não têm como função principal a secreção de hormônios, mas que apresentam agrupamentos de células endócrinas, que fazem com que eles desempenhem também uma função endócrina. São exemplos de órgãos desse tipo os rins, as gônadas e o pâncreas. As glândulas, de uma forma geral, são constituídas por células epiteliais secretoras e podem ser uni ou pluricelulares. As **células secretoras** apresentam diversos grânulos citoplasmáticos que contêm o produto a ser secretado. São, em geral, células cúbicas e ditas “polarizadas”, pois funcionalmente são “bipolares”, *apresentando duas faces: a apical e a basal*. Essa polaridade determina o sentido do fluxo secretório, ou seja, os sentidos de transporte através da membrana apical e da basal são diferenciados. Pela **membrana basal** entram os substratos que serão utilizados na síntese do produto de secreção da glândula, que é sintetizado ao longo do trajeto em direção à **membrana apical**, por onde o produto é então liberado. Essas duas membranas apresentam, em geral, inúmeras vilosidades, que são projeções membranares (pregas da membrana) que aumentam

a superfície da célula para ampliar a área disponível para o transporte de substâncias. As **glândulas pluricelulares** são órgãos estruturalmente bem definidos, com arquitetura ordenada, e formados por vários aglomerados de células com a mesma morfologia, origem embrionária e mesmas funções básicas. Cada aglomerado é altamente vascularizado e inervado e envolvido por uma cápsula conjuntiva que, geralmente, emite septos, dividindo a glândula em lobos.

O termo “hormônio” tem sido usado para indicar substâncias químicas sintetizadas por glândulas endócrinas e secretadas no sangue, que funciona como veículo para a sua distribuição. Entretanto, esse termo hoje está adquirindo um significado muito mais amplo, sendo utilizado para designar qualquer molécula sinalizadora capaz de gerar resposta em determinada célula. Dessa forma, os hormônios que são secretados por glândulas endócrinas específicas e que alcançam as suas células-alvo através da circulação sangüínea são chamados de **hormônios endócrinos**. Os hormônios que atuam sobre células vizinhas a sua glândula ou órgão secretor são chamados de **hormônios parácrinos** (exemplo: hormônios gastrointestinais), e aqueles que agem sobre a própria célula secretora são **hormônios autócrinos**.

Há hormônios que são chamados de reguladores, pois têm a função de regular o funcionamento de outras glândulas ou órgãos, como fazem muitos dos hormônios da hipófise. Alguns hormônios são relativamente inativos em suas formas de liberação, tendo que passar por algum processo de alteração molecular para serem ativados e exercerem suas funções. Algumas vezes, a metabolização do hormônio pode produzir moléculas mais ativas do que as liberadas pela glândula. Um exemplo disso é a testosterona, hormônio sexual masculino, que é convertido em diidrotestosterona por algumas células-alvo, que é a forma ativa, que deflagra a resposta global nessas células-alvo.

Este capítulo tem como propósito estabelecer uma base para o estudo da Fisiologia Endócrina, apresentando os conceitos usuais desta ciência e discutindo alguns aspectos importantes do conhecimento sobre glândulas endócrinas e hormônios.

GLÂNDULAS ENDÓCRINAS

Como mencionado anteriormente, algumas glândulas endócrinas são órgãos bem definidos, cuja função primordial é secretar hormônios. Mas há órgãos que desempenham importantes funções não endócrinas e que, além disso, possuem agrupamentos de células secretoras de hormônios.

A Fig. 13.1 mostra a distribuição no corpo humano das glândulas endócrinas mais importantes, são elas:

Hipófise – É uma glândula situada imediatamente abaixo do hipotálamo e aloja-se em uma cavidade da face superior do osso esfenóide, a sela túrcica, na base do crânio.

Pineal – É uma glândula pequena, com massa de cerca de 0,5 g, localizada na superfície posterior do diencéfalo.

Tireóide – Fica localizada na parte anterior do pescoço, imediatamente abaixo da laringe e sobre a traquéia.

Paratireóides – São quatro glândulas muito pequenas, localizadas por trás da glândula tireóide.

Timo – É uma massa irregular que fica localizada na porção ântero-superior da cavidade torácica, sendo posterior ao esterno. É limitado superiormente pela traquéia, artéria carótida comum e veia jugular interna; lateralmente pe-

los pulmões; o coração faz seu limite inferior-posterior; e é anterior à traquéia.

Supra-renais – São duas glândulas situadas uma de cada lado, sobre o pólo superior de cada um dos rins.

Glândulas renais – São aglomerados de células especializadas que revestem as arteríolas renais, que sintetizam e liberam dois importantes hormônios no sangue: a **renina**, que é o primeiro passo para uma série de reações que terminam por estimular a secreção do hormônio aldosterona pela supra-renal, e a **eritropoetina**, hormônio que age na medula óssea e estimula a produção de células vermelhas do sangue.

Pâncreas – É uma glândula mista, pois é, ao mesmo tempo, endócrina e exócrina, e fica localizada por trás e por baixo do estômago.

Ovários – São as gônadas femininas e se alojam na cavidade pélvica, um de cada lado do útero.

Testículos – São as gônadas masculinas e localizam-se na bolsa escrotal.

Glândulas do trato gastrointestinal – Espalhadas por toda a extensão do trato gastrointestinal, essas glândulas produzem diversos hormônios que vão atuar em vários pontos do aparelho digestivo, estando relacionadas com o processo digestivo e de absorção dos nutrientes.

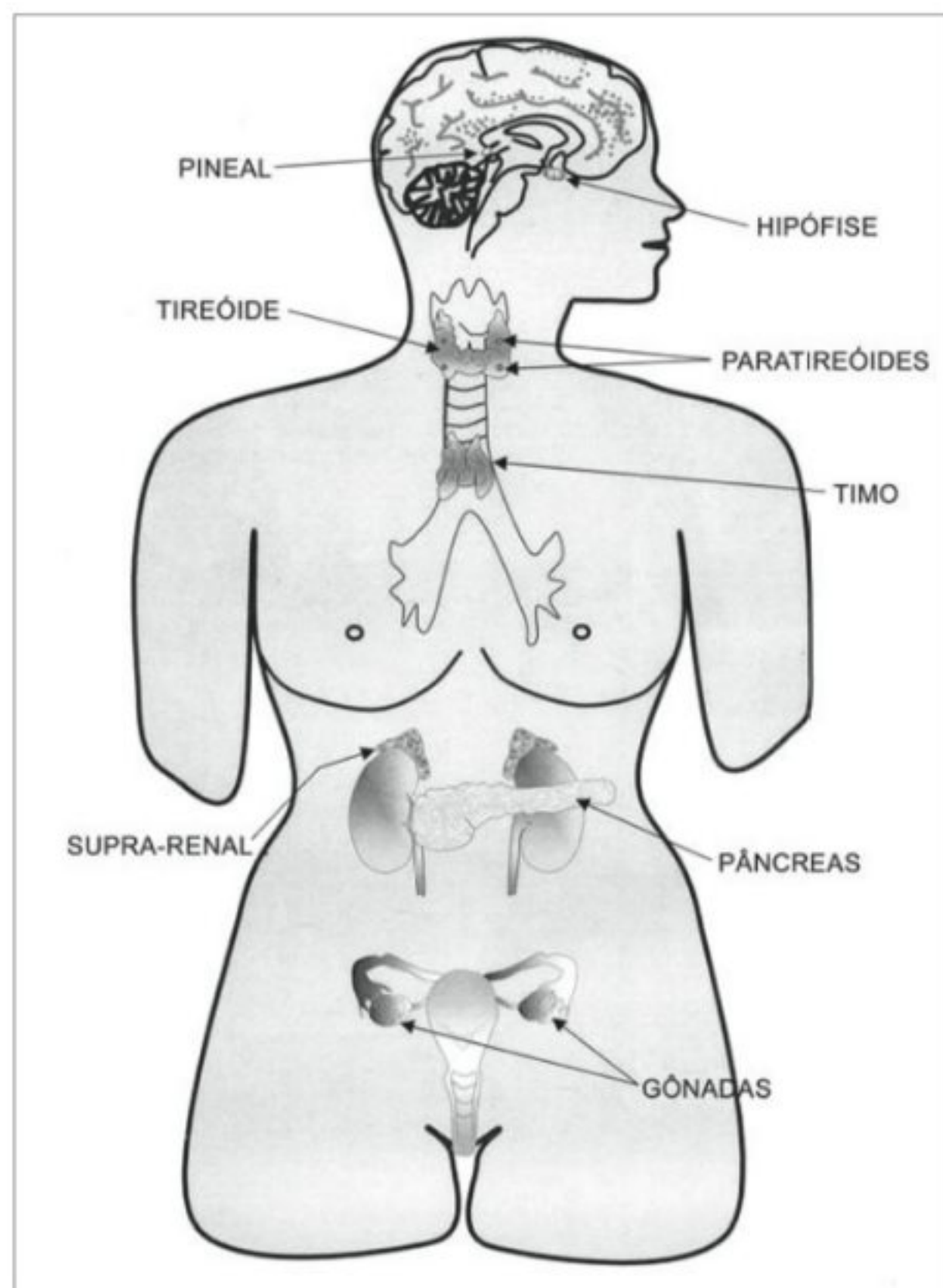


FIG. 13.1 Distribuição das glândulas endócrinas mais importantes no corpo humano.

O **timo** é um órgão linfóide, pois faz parte do sistema linfóide, que é o sistema de defesa imunológica. É dividido em numerosos lóbulos. Cada um deles apresenta uma camada superficial, o córtex, que é mais escura, e uma medula, que é mais clara. Tanto o córtex quanto a medula apresentam células epiteliais e um grande número de linfócitos T e, ocasionalmente, linfócitos B e macrófagos. As células produtoras de anticorpos se formam na medula, mas depois migram para o córtex, onde podem evoluir para macrófagos. Sua função é basicamente restrita à infância. O timo começa a crescer após o nascimento, atingindo tamanho máximo na puberdade, quando começa a regredir. Mas há fatores que influenciam essa regressão, tais como desnutrição, fatores climáticos e hormonais. O timo também apresenta células endócrinas e produz hormônios e fatores envolvidos na regulação da função imune. Fatores humorais ou hormônios secretados pelo timo participam no desenvolvimento do sistema linfóide e da maturação da resposta imune celular. Os hormônios tímicos estimulam a linfocitopoese, inclusive de linfócitos B.

O timo secreta a **timosina**, que mantém e promove a maturação de linfócitos e órgãos linfóides como o baço e os linfonodos (nódulos linfáticos), e a **timina**, que é uma base nitrogenada que compõe os nucleotídeos, sendo característica da molécula de DNA. A timina circulando no sangue exerce função na placa motora, influenciando a transmissão dos estímulos nervosos para os músculos. É conhecido que hiperplasias do timo causam *miasthenia gravis* (doença muscular por dano na placa motora).

A fisiologia das demais glândulas citadas acima serão discutidas em capítulos que tratarão especificamente deste assunto.

NATUREZA QUÍMICA DOS HORMÔNIOS

Com relação à natureza química, os hormônios podem ser peptídios, derivados de aminoácidos (também chamados de fenólicos) ou esteróides. A Tabela 13.1 mostra a maioria dos hormônios conhecidos com seus respectivos grupos químicos e as glândulas onde são sintetizados. Os **hormônios peptídicos** apresentam de 3 a 2.000 resíduos de aminoácidos, podendo ser pequenas proteínas, polipeptídios ou aminas polipeptí-

dicas. A maioria dos hormônios endócrinos pertence a essa natureza. Os **hormônios esteróides** têm como estrutura química básica a molécula do colesterol (Fig. 13.2a), que é um esteróide típico, sendo exemplos desse tipo de hormônio os produzidos pelo córtex supra-renal e os hormônios sexuais. Os hormônios **derivados de aminoácidos ou fenólicos** são sintetizados a partir da tirosina e a essa classe pertencem os hormônios catecolaminérgicos e os hormônios tireoidianos (Fig. 13.2b).

TABELA 13.1 Hormônios e seus grupos químicos

Hormônio (abreviatura)	Glândula	Grupo químico
Hormônios peptídicos		
Corticotrofina (ACTH)	Adeno-hipófise	Polipeptídio
Tireotrofina (TSH)	Adeno-hipófise	Glicoproteína
Folículo-estimulante (FSH)	Adeno-hipófise	Glicoproteína
Luteinizante (LH)	Adeno-hipófise	Glicoproteína
Crescimento (GH)	Adeno-hipófise	Proteína
Prolactina	Adeno-hipófise	Proteína
Melanotrofina (MSH)	Adeno-hipófise	Polipeptídio
Vasopressina (ADH)	Neuro-hipófise	Nonapeptídio
Oxitocina	Neuro-hipófise	Nonapeptídio
Fator tireotrópico (TRF)	Hipotálamo	Polipeptídio
Fator gonadotrófico (LH-RF)	Hipotálamo	Polipeptídio
Gonadotrofina coriônica (HCG)	Placenta	Glicoproteína
Glucagon	Pâncreas	Polipeptídio
Insulina	Pâncreas	Proteína
Paratormônio (PTH)	Paratireóides	Proteína
Hormônios derivados de aminoácidos ou fenólicos		
Tiroxina (T4)	Tireóide	
Triiodotironina (T3)	Tireóide	
Adrenalina	Medula da Supra-renal	
Noradrenalina	Medula da Supra-renal	
Melatonina		
Hormônios esteróides		
Cortisol	Córtex da Supra-renal	
Corticosterona	Córtex da Supra-renal	
Aldosterona	Córtex da Supra-renal	
Progesterona	Ovário e Placenta	
Estradiol	Ovário e Placenta	
Testosterona	Testículos	

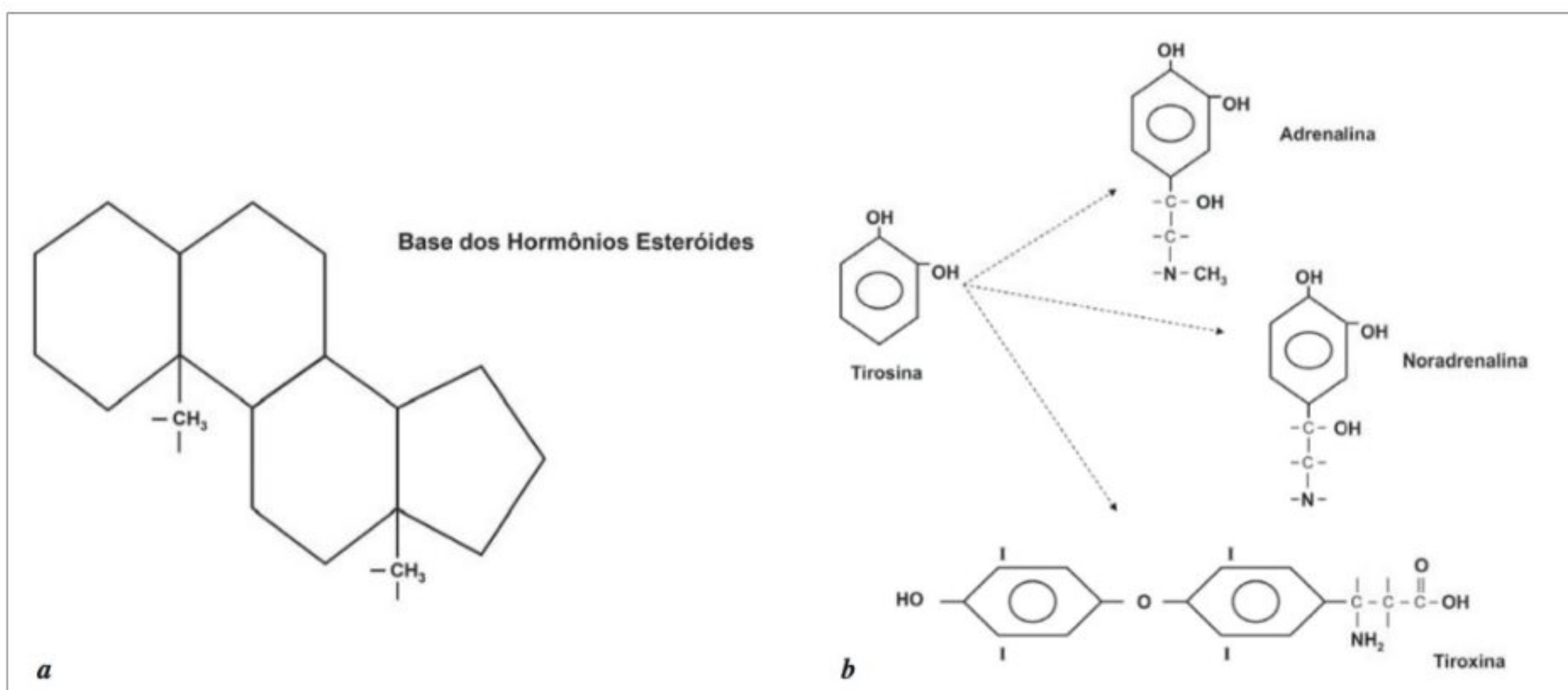


FIG. 13.2 (a) Base dos hormônios esteróides: colesterol. (b) Estrutura dos hormônios fenólicos.

Os hormônios da supra-renal e os sexuais são esteróides, os demais pertencem aos grupos das proteínas ou de derivados de aminoácidos.

MECANISMOS DE AÇÃO HORMONAL

Os hormônios esteróides são liberados para a circulação sanguínea logo após sua síntese. Mas outros hormônios são estocados antes de serem liberados, e algumas glândulas possuem a capacidade de armazenar grandes quantidades de hormônios, sendo exemplos a tireóide e as células beta do pâncreas.

Após serem liberados no sangue, os hormônios circulam no plasma – livres ou associados a **proteínas transportadoras**. A maioria dos hormônios é bastante solúvel em água e circula livre no plasma. Os insolúveis se associam às proteínas plasmáticas para poderem se manter no plasma até alcançarem seus órgãos-alvo.

Há dois mecanismos gerais de ação dos diferentes hormônios: por ativação do **sistema do AMP cíclico** da célula-alvo, molécula citoplasmática que inicia a ativação enzimática indutora das respostas celulares específicas ao hormônio, ou por **ativação dos genes**, promovendo a síntese de enzimas, que então desencadeiam as respostas celulares específicas. A ativação desses mecanismos depende da interação do hormônio com o seu **receptor**, que é uma molécula presente na célula-alvo. Esta molécula possui um sítio específico, altamente seletivo, onde o hormônio se liga.

Os receptores hormonais podem ser subdivididos em dois grupos principais: os **receptores superficiais ou de membrana**, localizados na membrana plasmática da célula-alvo,

e que vão mediar respostas citoplasmáticas; e os **receptores intracelulares**, que, em geral, atuam diretamente no núcleo da célula-alvo.

Os hormônios peptídicos e os catecolaminérgicos se ligam a receptores membranares. Já os hormônios tireoidianos e os esteróides, devido à natureza hidrofóbica, são capazes de atravessar a membrana celular e alcançar seus receptores no interior da célula-alvo. Os receptores dos esteróides são encontrados tanto no citoplasma como no núcleo, mas os receptores dos hormônios tireoidianos se localizam principalmente no núcleo celular.

Todo sistema regulador requer a extinção do sinal logo que o objetivo seja alcançado. No caso da regulação sináptica, há enzimas nas fendas sinápticas responsáveis pela desativação dos neurotransmissores. Com os hormônios, o conteúdo remanescente na circulação é inativado ou excretado. A inativação implica o metabolismo do hormônio, que pode ocorrer dentro do próprio plasma (por atuação de enzimas plasmáticas), nos espaços intercelulares ou em células hepáticas ou renais. O processo metabólico pode ser completo ou parcial. O **processo metabólico completo** degrada o hormônio até que não reste nenhum vestígio do mesmo na urina. O **processo metabólico parcial** gera metabólitos inativados. A desativação pode resultar de uma degradação parcial da molécula do hormônio ou por adição de radicais (por exemplo, metil e glicuronato) que eliminem sua capacidade sinalizadora.

Mecanismo de Ação Hormonal Iniciado em Receptores Membranares

Este é o mecanismo de ação típico dos hormônios peptídicos e dos catecolaminérgicos. A interação do hormônio, que

é o **primeiro mensageiro**, com o receptor ativa uma enzima existente na membrana, que converte uma molécula intracelular específica em uma outra que é chamada de **segundo mensageiro**. Hoje, são conhecidos quatro tipos básicos de receptores hormonais de membranas, são eles: (1) receptores acoplados à proteína G; (2) receptores com atividade enzimática intrínseca; (3) receptores que funcionam como canais iônicos; e (4) receptores que interagem diretamente com enzimas intracelulares.

O mecanismo de ação dos hormônios protéicos se inicia em receptores membranares e envolve a produção de um segundo mensageiro.

Uma vez formado, o segundo mensageiro funciona como um *mediador hormonal intracelular do sinal extracelular*, dando início às atividades enzimáticas desejadas no interior da célula. Ele pode ser: (1) uma pequena molécula orgânica, como o AMPc (adenosina monofosfato cíclica), GMPc (guanosina monofosfato cíclica) ou inositol fosfato; (2) um íon, como o cálcio ou o hidrogênio; ou mesmo (3) uma enzima que catalisa a fosforilação de proteínas, ou seja, uma proteína quinase.

Mecanismo Envolvendo AMPc. Neste a interação do hormônio com o receptor (que é acoplado à proteína G) promove uma mudança conformacional do receptor que, por sua vez, induz a ligação de GTP (guanosina monofosfato) à proteína G, que se dissocia em subunidades. Uma subunidade da proteína migra através da membrana e ativa a enzima

adenilciclase da membrana, que converte o ATP do citoplasma em **AMPc**, que é o **segundo mensageiro**. Este então funciona como o mediador hormonal intracelular, iniciando as atividades enzimáticas específicas.

A Fig. 13.3 ilustra as etapas envolvidas nesse mecanismo, que são descritas sucintamente a seguir.

A sinalização hormonal se inicia com a interação do hormônio com o receptor específico (R) na membrana celular. A mudança conformacional do receptor promove a ligação de uma molécula de GTP com a proteína G. Essa ligação induz a migração de uma subunidade da proteína G através da membrana, o que ativa a adenilciclase (E) da membrana celular. Esta enzima converte o ATP presente no citoplasma em AMPc. Esta molécula pode ativar enzimas que podem agir no sentido de: alterar a permeabilidade celular, modificar o grau da contração do músculo liso, ativar a síntese protéica ou promover a secreção celular. Estas funções são capazes de causar uma série de alterações na fisiologia celular. O AMPc produzido persiste na célula por um período de segundos a alguns minutos, após os quais pode ser convertido, de novo, em ATP. Porém, enquanto o hormônio estiver ativo no receptor, haverá formação de AMPc.

O efeito específico provocado pela formação do AMPc em cada célula individual é determinado pelas características da mesma. Quando a célula-alvo é uma célula glandular, o segundo mensageiro ativar a síntese do produto a ser excretado por ela. Quando a célula-alvo é de músculo liso, ela irá se contrair ou se relaxar.

Mecanismo de Ação Hormonal por Ativação de Genes

Esse mecanismo de controle hormonal é utilizado pelos hormônios hidrofóbicos, como os esteróides secretados pelo córtex supra-renal, pelos ovários e pelos testículos, e os hormônios tireoidianos. São hormônios que atravessam a membrana plasmática por difusão e, nas células-alvo, se ligam a receptores intracelulares (citoplasmáticos ou nucleares) específicos. No núcleo, afetam a expressão gênica, iniciando o processo de expressão celular à ação do hormônio. Os eventos que compõem esse mecanismo são esquematizados na Fig. 13.4 e descritos sucintamente a seguir.

O mecanismo de ação dos hormônios esteróides é por ativação de genes.

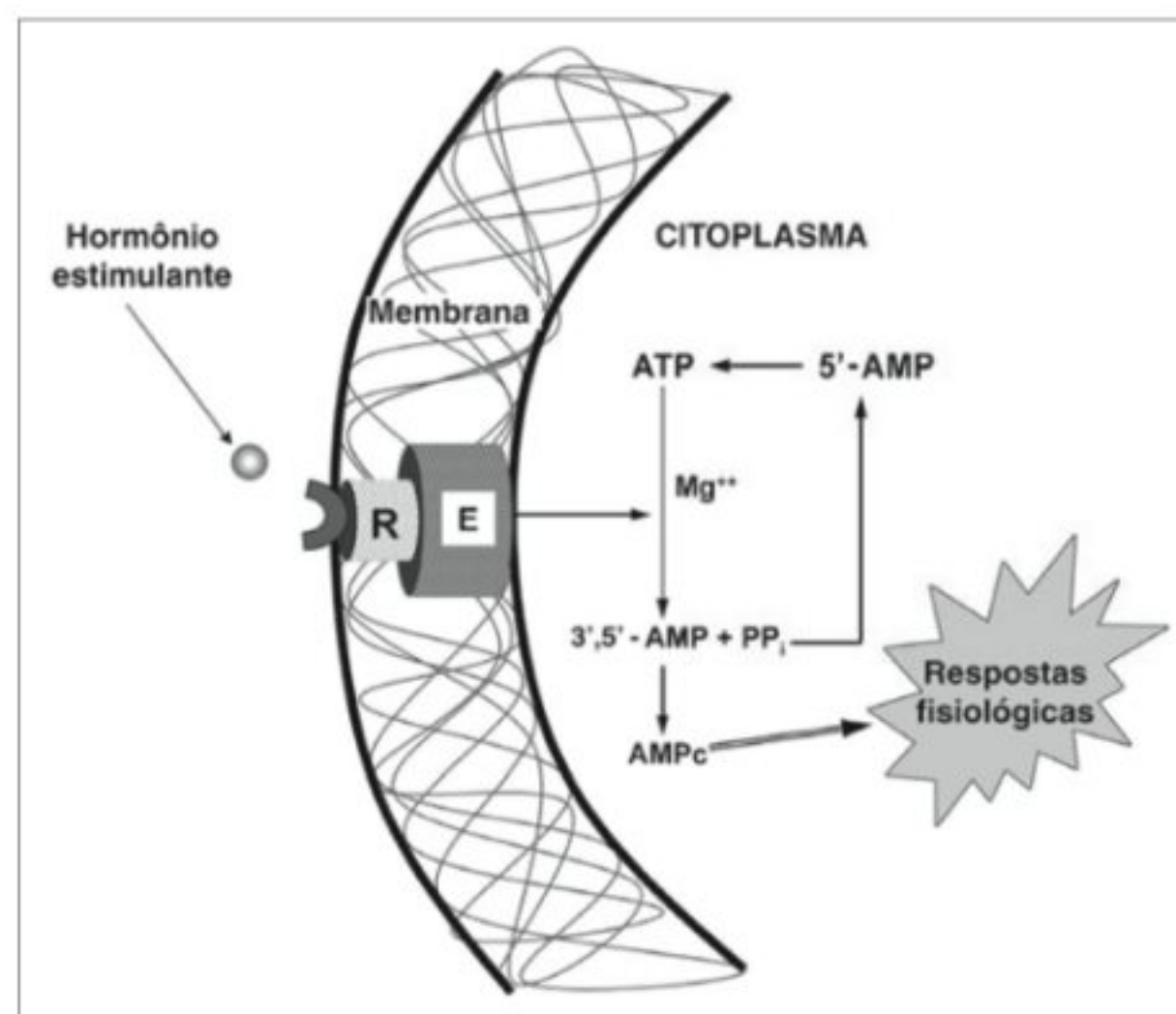
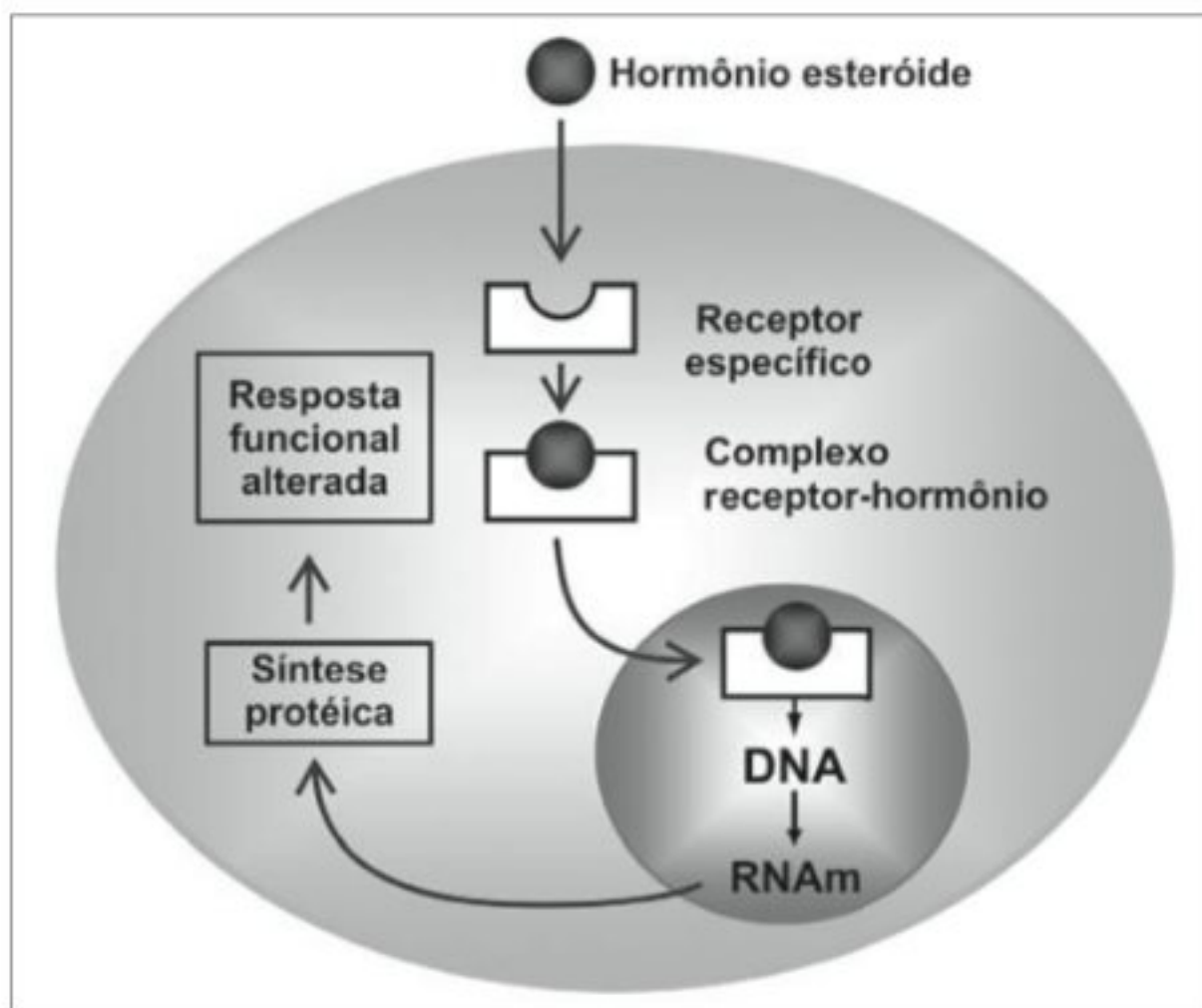


FIG. 13.3 Mecanismo de ação dos hormônios protéicos por ativação do AMP cíclico (AMPc). O hormônio interage com o receptor, que ativa a adenilciclase (E) da membrana. Esta enzima converte o 3',5'-AMP em AMPc, que é o segundo mensageiro e funciona como um *mediador hormonal intracelular*, disparando as respostas fisiológicas.

Após a difusão do hormônio para o interior da célula-alvo, ele se liga ao receptor intracelular específico, formando complexo hormônio-receptor. A mudança conformacional do receptor dá formação a um complexo ativado com afinidade por sítios do DNA, que então se liga ao DNA e afeta a expressão gênica, induzindo ou reprimindo a transcrição de genes específicos.



A indução da transcrição genética vai promover a formação de moléculas do RNA mensageiro (RNAm) específico, que difunde para o citoplasma, onde vai promover a síntese de proteínas específicas, que aumentam atividades específicas da célula. Já a repressão gênica vai inibir a síntese de RNAm. A atividade específica da célula, desencadeada pela síntese de proteínas, vai depender da função da célula-alvo, isto é, pode ser de secreção, transporte através da membrana, contração ou relaxamento.

FIG. 13.4 Mecanismo de ação dos hormônios esteróides. O hormônio difunde para dentro da célula-alvo e se liga ao receptor intracelular específico, formando complexo hormônio-receptor. Este complexo age em sítios do DNA, influencia a transcrição de genes e aumenta atividades específicas da célula.

Fisiologia Hipofisária

A hipófise, também chamada de pituitária, é uma glândula que tem sob sua responsabilidade a integração de um dos dois grandes sistemas reguladores do organismo: o sistema endócrino, sendo, portanto, de importância fundamental para o controle da secreção hormonal. Todos os hormônios hipofisários são proteínas pequenas ou grandes polipeptídios. São hormônios tróficos, porque regulam funções de vários tecidos e glândulas. A hipófise é uma glândula que intriga os estudiosos desde a antiguidade. A palavra pituitária, do latim *ptuita*, quer dizer muco e se originou da teoria dos antigos gregos de que a haste hipofisária, que liga o cérebro à hipófise, seria responsável pelo transporte de substâncias do *spiritus vitalis* do sangue para o *spiritus animalis* do cérebro, e que alcançaria a cavidade nasal sob a forma de muco.

Neste capítulo, uma breve revisão da anatomia hipofisária e das suas relações com o hipotálamo será feita, para, depois, discutir as funções dos seus hormônios, a regulação hipotalâmica da secreção destes e, finalmente, apresentar alguns aspectos dos distúrbios hipofisários.

ANATOMIA HIPOFISÁRIA

A hipófise é uma glândula pequena, tendo as mesmas dimensões que a ponta do dedo mínimo e pesa de 0,5 a 1 grama. Nas suas proximidades estão presentes as artérias carótidas internas, os seios cavernosos, o seio esfenoidal e o quiasma óptico, que são estruturas de características anatômicas e funcionais bem distintas. Situada na base do crânio, logo abaixo do hipotálamo (ver Fig. 12.2, Cap. 12), a hipófise fica alojada na sela turca do osso esfenóide. Dos métodos atuais de obtenção de imagem, a ressonância magnética é o que oferece o melhor resultado para a análise da anatomia do eixo hipotálamo-hipofisário, pois permite a visualização do quiasma óptico, das estruturas vasculares e de qualquer extensão tumoral que possa ocorrer.

Do ponto de vista anatômico macroscópico, a hipófise é um apêndice do hipotálamo, estando conectada a este por uma haste contendo neurônios e pequenos vasos sanguíneos. Essa haste é chamada de **infundíbulo da hipófise** ou **pedúnculo hipotalâmico** (Fig. 14.1).

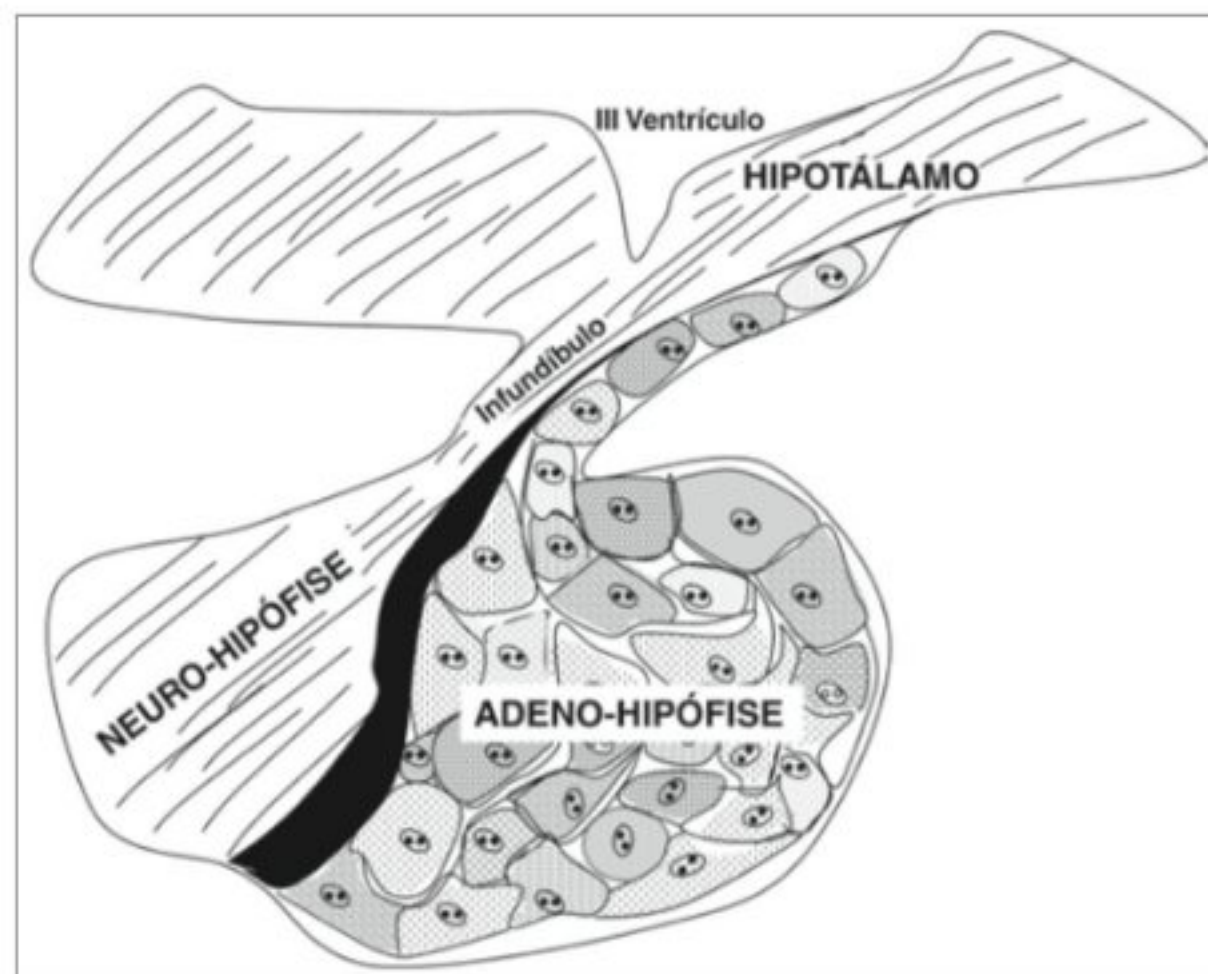


FIG. 14.1 A glândula hipófise e suas divisões.

Numa análise rigorosa, a hipófise apresenta três lobos: o anterior, o intermediário e o posterior, que recebem essas denominações devido às suas localizações. Entretanto, pelo fato de o lobo intermediário ser rudimentar em seres humanos, há autores que não o mencionam, sendo comumente considerado como parte do lobo anterior. Assim, a hipófise pode ser considerada composta de duas partes completamente distintas: a hipófise posterior ou neuro-hipófise e a hipófise anterior ou adeno-hipófise.

A **neuro-hipófise** ou **hipófise posterior** é totalmente ligada ao hipotálamo e é constituída pelo lobo posterior (10 a 20% do volume total da glândula), pela haste infundibular e eminência mediana (Fig. 14.1). A **adeno-hipófise** ou **hipófise anterior**, localizada anteriormente à neuro-hipófise, é constituída pela parte tuberal (região do túber cinéreo) e pelo lobo anterior da glândula. Essas duas hipófises funcionam como órgãos endócrinos separados, com populações celulares distintas, hormônios e mecanismos de secreção distintos entre si. A Fig. 14.2 mostra de forma esquemática a estrutura da hipófise, relacionando os diversos tipos celulares, com os seus hormônios e suas funções.

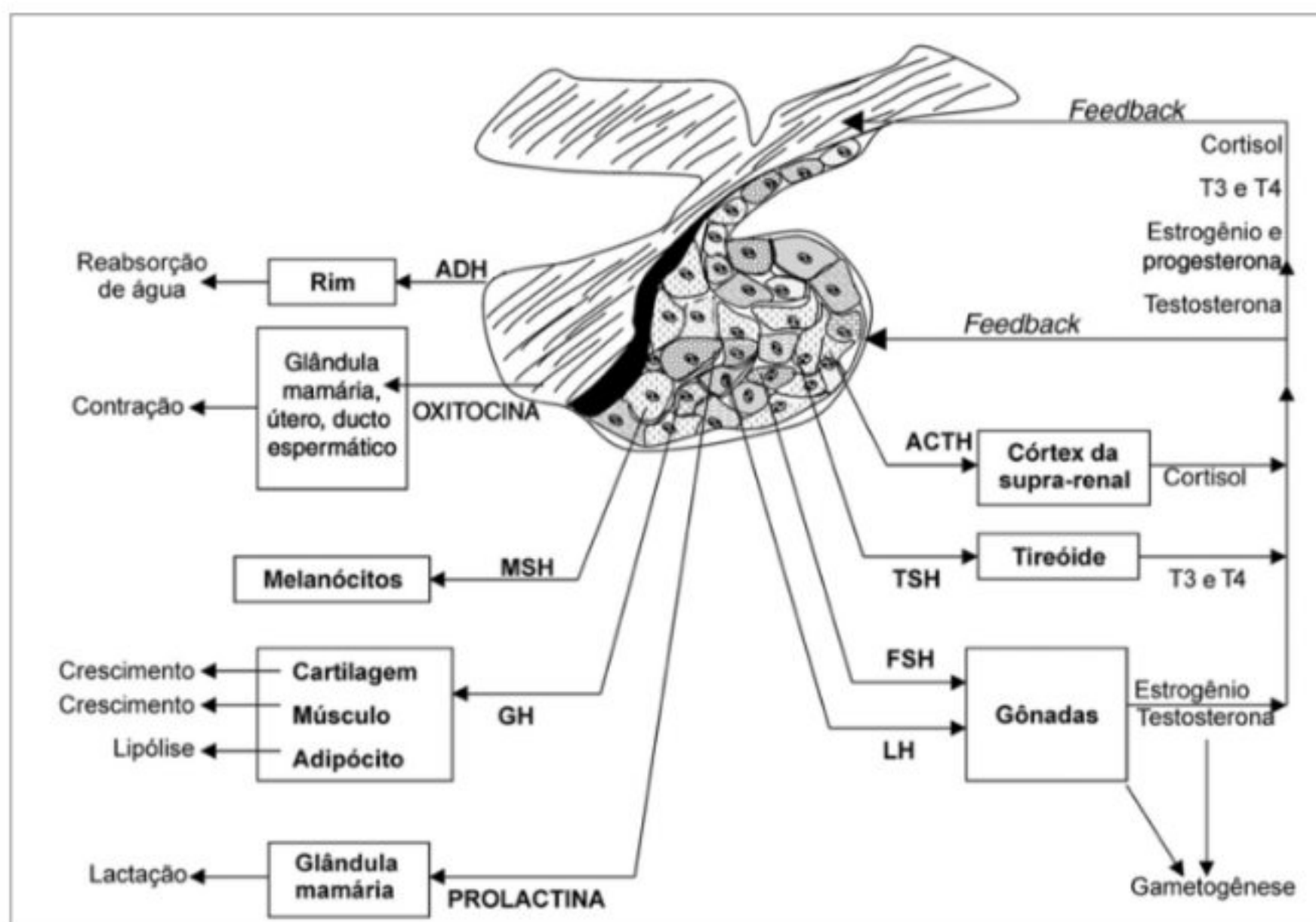


FIG. 14.2 Desenho esquemático mostrando os efeitos dos diversos hormônios hipofisários sobre os tecidos e órgãos e alguns dos estímulos que atuam sobre a hipófise e o hipotálamo.

Do ponto de vista embriológico, a hipófise se origina de duas partes distintas do embrião em desenvolvimento, mas que são unidas no decorrer do desenvolvimento fetal. A neuro-hipófise origina-se do próprio sistema nervoso embrionário, ou seja, é de origem nervosa; mais precisamente, provém de uma evaginação do assoalho do diencéfalo. Já a adeno-hipófise tem origem de bolsa de Rathke, uma invaginação do ectoderma do teto da cavidade oral primitiva do embrião, que cresce em direção cranial e, posteriormente, separa-se da cavidade oral, indo se anexar à neuro-hipófise. Em mamíferos mais primitivos, as duas porções são anatomicamente bem distintas.

Estudos recentes em Biologia Molecular mostraram que o desenvolvimento da adeno-hipófise está intimamente relacionado a sinais gerados pelo diencéfalo em desenvolvimento no embrião (de onde se origina o hipotálamo), bem como a uma cascata de fatores de transcrição tecido-específicos que regulam a diferenciação e proliferação celular.

A hipófise é composta por duas partes distintas: a hipófise posterior ou neuro-hipófise e a hipófise anterior ou adeno-hipófise.

HORMÔNIOS DA NEURO-HIPÓFISE

A neuro-hipófise é realmente um prolongamento do hipotálamo, e ela secreta dois hormônios (Fig. 14.2): a **oxitocina** e o **hormônio antidiurético** (ADH) ou **vasopressina**. Estes hormônios são produzidos nos núcleos **paraventricular** e

supra-óptico do hipotálamo e são armazenados e secretados pela neuro-hipófise.

Após a síntese nas células hipotalâmicas, as moléculas desses hormônios são transportadas até a neuro-hipófise, acopladas a proteínas transportadoras (chamadas neurofisinas), envoltas por membranas fosfolipídicas, formando pequenas vesículas que se movem lentamente, descendo através do axoplasma. Na neuro-hipófise, as vesículas ficam armazenadas nas terminações nervosas, sendo liberadas por exocitose em resposta a potenciais de ação que se propagam através dessas mesmas terminações nervosas.

A neuro-hipófise não produz os hormônios oxitocina e a vasopressina que secreta, pois os mesmos são produzidos no hipotálamo.

Funções da Oxitocina

Nas fêmeas, esse hormônio participa da função de aleitamento, já que é responsável pela **contração dos ductos das glândulas mamárias**, que provoca o fluxo do leite. Nesse caso, um dos estímulos para sua liberação se dá pela própria sucção mamilar, durante a amamentação. Este hormônio também é liberado no parto, pois é um dos fatores que promovem as **contrações uterinas** de expulsão do feto, bem como após o parto, quando é importante para a recuperação do volume normal do útero. A oxitocina também é liberada durante o ato sexual, sendo capaz de promover contrações genitais (feminina e masculina), auxiliando na fecundação do óvulo. Essas contrações terminam por potencializar a sensação

do orgasmo. No macho, influencia o *transporte do espermatozoide*, pois facilita a contração dos ductos deferentes, e na fêmea, as contrações genitais facilitam a movimentação dos espermatozoides através da vagina e do útero.

Funções do ADH ou Vasopressina

Como o próprio nome diz, este é um hormônio antidiurético, ou seja, diminui a formação de urina. Parece que a sua síntese ocorre principalmente no núcleo supra-óptico. Age ao nível da última porção dos túbulos renais, *promovendo a reabsorção de água* para o sangue, diminuindo a saída da mesma do organismo, independentemente da concentração de sólidos contidos no filtrado renal, e controlando, assim, a concentração da urina. Portanto, é um hormônio que participa do controle hídrico do organismo. É chamado de vasopressina porque aumenta a pressão arterial, efeito que é secundário à sua ação diurética. Isto é, a retenção líquida que se dá em nível renal leva a um aumento de volume líquido dentro dos vasos e, conseqüentemente, a um aumento da pressão sobre as paredes dos mesmos.

O mecanismo de liberação do ADH está relacionado com a aferição da osmolaridade sangüínea que é feita em nível hipotalâmico. Lá existem osmoceptores que desencadeiam o processo de liberação quando há aumento da osmolaridade do sangue. O ADH liberado alcança os túbulos dos néfrons renais e diminui a saída de água do organismo.

HORMÔNIOS DA ADENO-HIPÓFISE

A adeno-hipófise sintetiza todos os hormônios que secreta. Os hormônios adeno-hipofisários considerados significativos funcionalmente e suas respectivas siglas são: o hormônio de crescimento (GH), a prolactina (PRL), o hormônio melanotrófico (MSH), o hormônio lipotrófico (LH), o hormônio tireoestimulante (TSH), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). As células glandulares se organizam no interior da adeno-hipófise em uma distribuição topográfica definida pelas suas respectivas funções endócrinas. As células secretoras de ACTH se concentram na porção média e na posterior da glândula, próximo ao lobo intermédio. As células secretoras de PRL e de GH se localizam mais lateralmente; enquanto no centro da glândula há predominância de células produtoras de TSH, FSH e LH.

É difícil falar sobre os hormônios da adeno-hipófise sem mencionar o sistema porta-hipofisário, que é o meio efetivo de comunicação entre o hipotálamo e a adeno-hipófise. Os fatores ou hormônios hipotalâmicos são conduzidos do hipotálamo até o túber cinéreo através das fibras nervosas que formam o trato hipotálamo-tuberal. Muitas dessas fibras liberam fatores diretamente no sistema porta, mas outras liberam no liquor, que é uma via que conduz o hormônio também para o sangue porta.

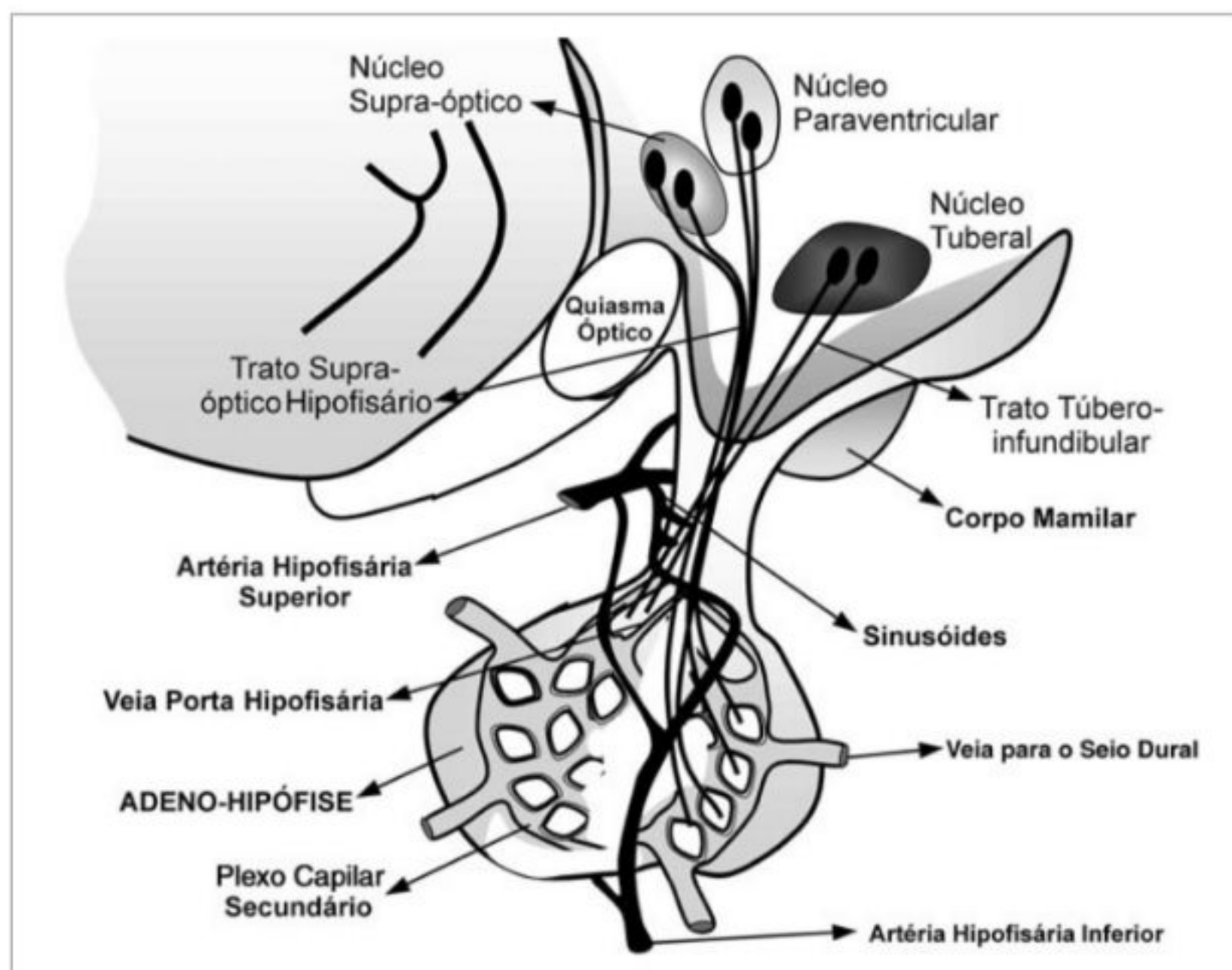


FIG. 14.3 Diagrama do sistema porta-hipofisário, mostrando o trato túbero-infundibular, que termina nos sinusóides do tronco infundibular e transporta substâncias neurosecretoras, denominadas fatores de liberação, e o trato supra-óptico hipofisário, que apresenta fibras a partir dos núcleos supra-ópticos e paraventricular que passam para a neuro-hipófise.

Sistema Porta-hipofisário

No nível da hipófise anterior existe uma fina rede de capilares localizada sobre a área da eminência média do hipotálamo. Esta rede constitui uma circulação porta entre o hipotálamo e a glândula. A hipófise é vascularizada por dois grandes grupos de artérias, que se originam da carótida interna: a **artéria hipofisária superior** e a **artéria hipofisária inferior**. Ambas se ramificam intensamente, formando uma intrincada rede de sinusóides. O sangue que circula por esses sinusóides se reúne em vasos que passam para o lobo anterior da glândula (Fig. 14.3). Estes vasos constituem o *sistema porta-hipofisário*. O hipotálamo exerce um controle vasomotor sobre os vasos porta para regular o fluxo do sangue que passa pelo lobo anterior da hipófise, controlando, dessa forma, a atividade da glândula.

O sistema porta-hipofisário, por ser constituído de vasos tipo sinusóide, apresenta particularidades importantes. Esses vasos são muito fenestrados e a pressão sangüínea em seu interior é baixa, favorecendo a troca de substâncias entre os meios intra e extravasculares e variações significantes no fluxo da circulação. O fluxo sangüíneo é no sentido hipotálamo-hipófise, mas devido à morfologia dos sinusóides (vaivém dos capilares), há fluxo retrógrado nesse sistema, que conduz hormônios hipofisários diretamente ao hipotálamo, permitindo um controle do tipo retroalimentação (ou *feedback*) da hipófise sobre o hipotálamo.

Controle Hipotálamo-hipofisário Através do Liquor

Como já mencionado, o hipotálamo também pode exercer influência sobre a hipófise através do liquor, com a participação ativa dos tanícitos. Os **tanícitos** são células ependimárias (células que revestem as paredes dos ventrículos) especializadas que revestem o III ventrículo, na altura da eminência média. Essas células terminam no sistema porta, transportando substâncias do liquor para o sistema porta. É importante mencionar que os tanícitos alteram-se morfológicamente em resposta aos hormônios gonadais durante o ciclo ovariano.

O ADH e a oxitocina são hormônios secretados para dentro do liquor e diretamente no sistema porta. Por esta razão, são capazes de atingir a hipófise anterior e influenciar a secreção de outros hormônios; no caso do ADH, a secreção de ACTH, e no caso da oxitocina, a secreção de gonadotrofina.

Funções dos Hormônios da Adeno-hipófise

Hormônio do Crescimento (*Growth Hormone* – GH). Também chamado de somatotrofina ou somatropina, é um hormônio peptídico produzido pelas células somatotróficas

ou somatotrofos da adeno-hipófise. Em resposta a sinais ativadores, o gene de GH é transcrito em RNA mensageiro, que é traduzido para um peptídio pré-hormônio. Este peptídio deve ser processado para formar um hormônio pronto, que então é estocado em grânulos secretores dentro das células. Sua secreção se estende por toda a vida, muito embora o crescimento corporal cesse com a maturidade física. Em 1985, o GH humano (hGH) foi sintetizado com o objetivo de servir para reposição terapêutica do hormônio natural.

A síntese e liberação do GH são efetuadas sob o controle do seu fator hipotalâmico liberador (GHRF) e da somatostatina. O GHRF é produzido no núcleo arqueado e estimula a síntese e secreção de GH. A somatostatina é sintetizada no núcleo paraventricular, sendo um fator inibidor da síntese e secreção desse hormônio. Sob condições normais, ocorrem picos plasmáticos de GH a cada 2 horas, durante os quais sua taxa plasmática varia de 5 a 30 ng/ml. O maior e mais importante desses picos de GH ocorre cerca de uma hora após o início do sono. Entretanto, há uma ampla variação nesses picos no dia-a-dia e entre indivíduos. A secreção de GH é afetada pelo *feedback* negativo das concentrações plasmáticas do próprio GH e do IGF. Mas também é influenciada por outros estímulos fisiológicos. Uma queda dos níveis sangüíneos de ácidos graxos livres ou de glicose estimula a secreção de GH, bem como o aumento nos níveis de proteína ou de aminoácidos. Exercícios ou estresse (febre, trauma ou cirurgia) também estimulam a liberação do hormônio.

Em resumo, entre os fatores estimulantes da secreção de GH estão incluídos: sono, exercícios, hipoglicemia, dieta rica em proteína e estradiol (hormônio sexual feminino). Inibidores da secreção do hormônio incluem: dieta rica em carboidratos e altas taxas de glicocorticóides (hormônio da supra-renal).

O GH tem um papel crucial no crescimento somático após o nascimento. Aumenta a síntese de proteínas nos músculos, aumenta as dimensões e o número de células, promovendo o aumento dos tecidos e órgãos. Sob a ação do GH, os ossos ficam mais grossos e mais longos, a pele fica espessada e os tecidos moles – incluindo o coração, o fígado, a língua e todos os demais órgãos internos – aumentam de tamanho. Tem também efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos e das gorduras, poupando os carboidratos e promovendo a mobilização e a utilização das reservas de gordura, além de estimular o sistema imune.

O GH exerce os seguintes efeitos sobre os processos metabólicos do corpo: (1) aumenta síntese de proteínas em todas as células do corpo; (2) diminui a utilização de carboidratos por quase todas as células; e (3) mobilização aumentada de gorduras para a produção de energia.

Na realidade, em muitos tecidos, o efeito do GH é indireto, pois há um fator intermediário que é produzido por sua ação e que age diretamente sobre o tecido em crescimento, produzindo os efeitos finais atribuídos ao hormônio. Portanto,

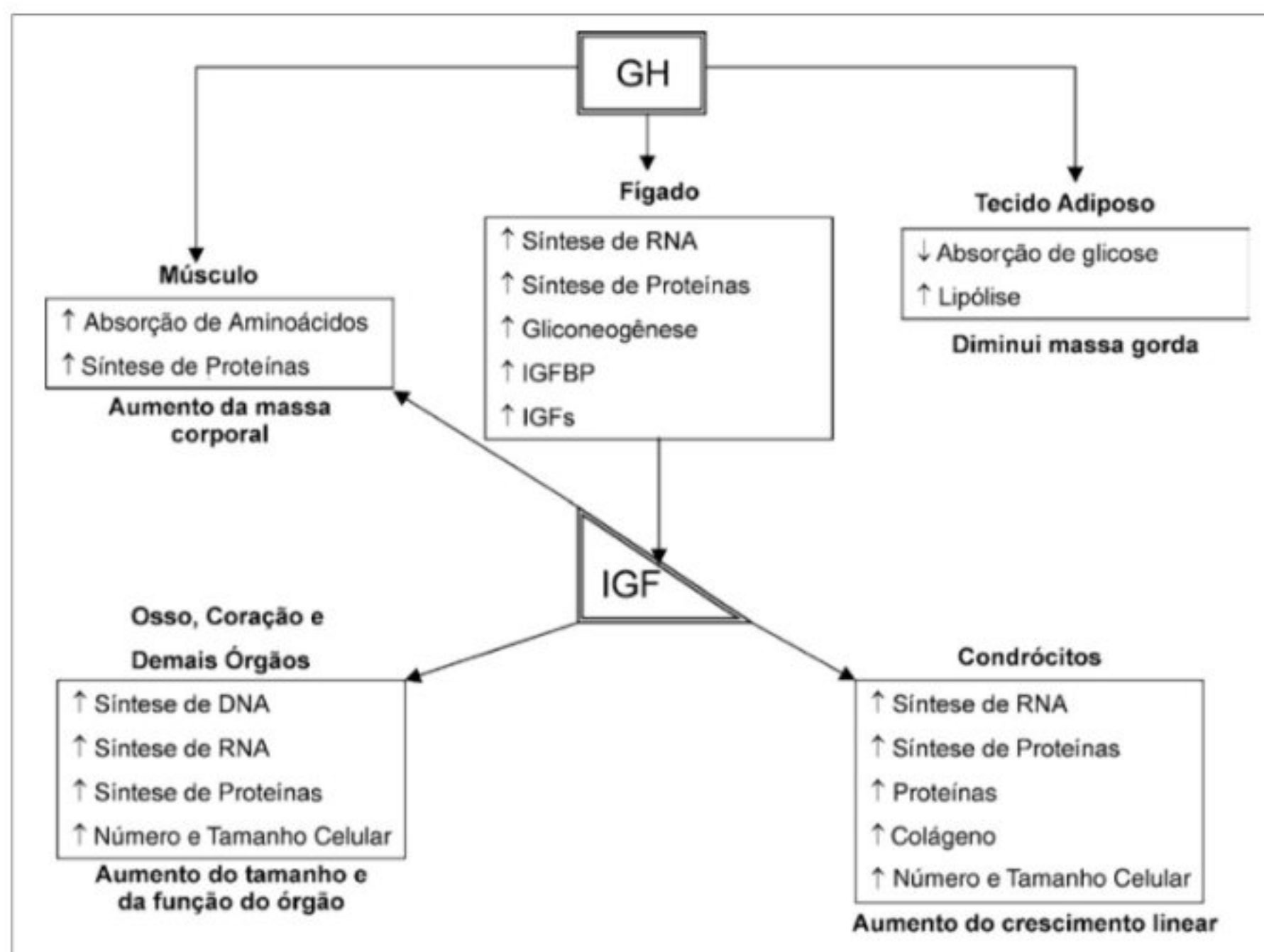


FIG. 14.4 Funções diretas e indiretas do GH.

pode ser considerado que o GH causa o crescimento corporal por meio de dois mecanismos diferentes: (1) pela sua ação direta sobre a divisão e multiplicação dos condrócitos das cartilagens de crescimento (células primárias no crescimento das extremidades dos ossos em crescimento); e (2) pela estimulação da produção de **fatores de crescimento tipo insulina** (IGF), também chamados de somatomedinas. O esquema da Fig. 14.4 resume as funções do GH diretas e indiretas.

As **somatomedinas** formam uma classe de hormônios homólogos à pró-insulina, que é produzida principalmente no fígado e tem efeitos estimulantes de crescimento sobre ampla variedade de tecidos. Uma quantidade adicional de somatomedina é produzida dentro dos próprios tecidos-alvo; por isso, os IGF são ao mesmo tempo hormônios endócrinos e hormônios autócrinos/parácrinos. O nível circulante de GH é alto na criança, aumenta ainda mais na puberdade, declinando du-

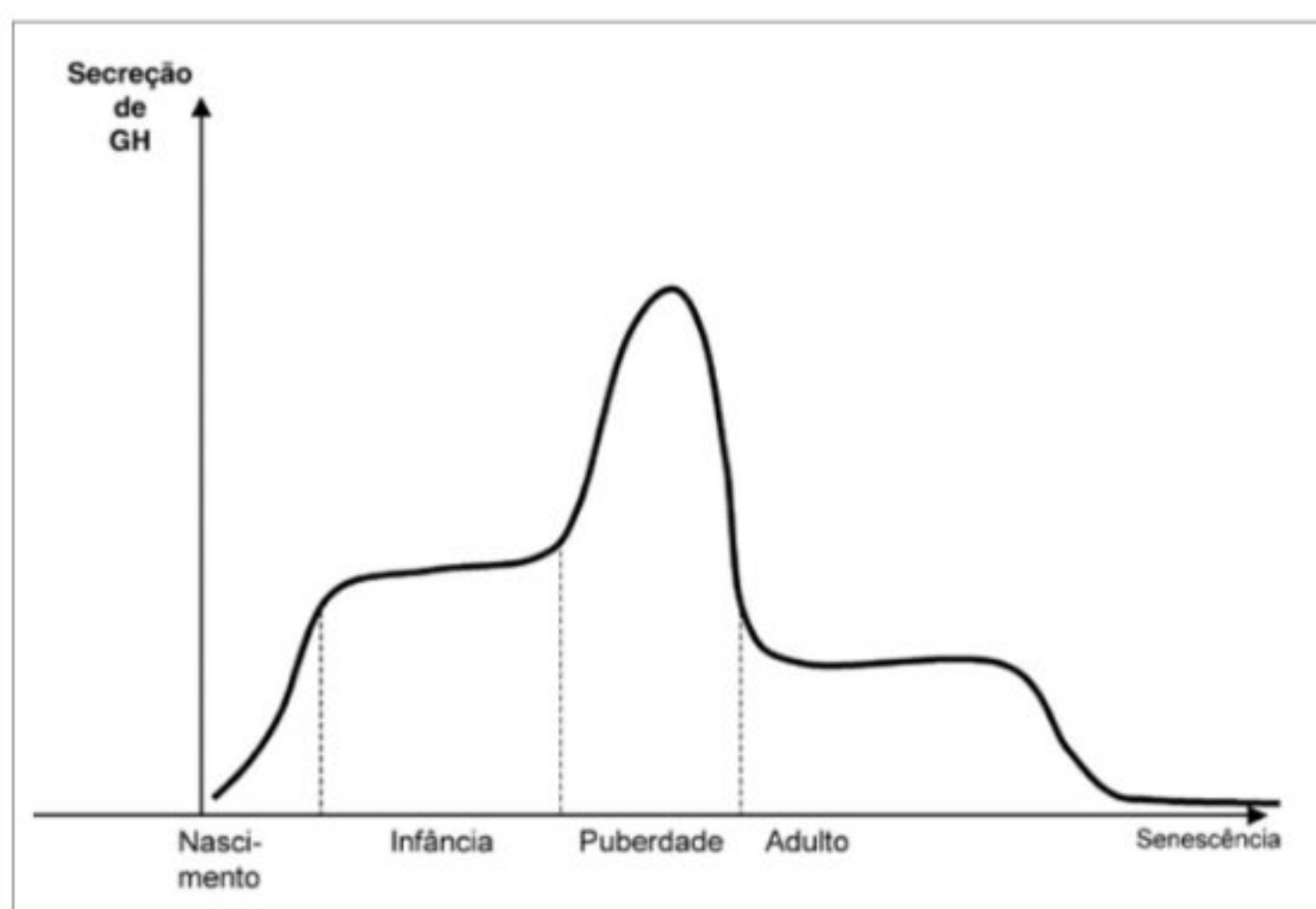


FIG. 14.5 Variação da taxa de secreção de GH durante a vida humana.

rante a vida adulta e decresce muito com o envelhecimento. Essa variação da taxa de GH ao longo da vida é responsável pela velocidade de aumento de altura e peso durante a puberdade, e pelo declínio na massa corporal magra (que inclui apenas ossos, pele, músculos e vísceras) e da taxa metabólica, bem como o aumento do tecido adiposo associado com o envelhecimento. A Fig. 14.5 mostra a variação da secreção de GH através das diversas fases da vida humana.

Na criança, o GH estimula o crescimento linear do osso primariamente pelo aumento da absorção de aminoácidos e a síntese de proteínas dentro das células ósseas. As somatomedinas promovem a deposição de colágeno e de substância fundamental, que são imprescindíveis ao crescimento da cartilagem e do osso. Após a adolescência, a secreção do GH decresce, mas nunca se extingue. O hormônio continua a atuar como antes, isto é, promovendo a síntese de proteínas e de outros elementos celulares, dentro das necessidades do organismo adulto. O crescimento corporal cessa na adolescência com o fim do potencial de crescimento das cartilagens das extremidades (ou epífises) dos ossos longos, chamadas de cartilagens epifisárias. Esse potencial de crescimento termina por causa da mineralização completa das cartilagens epifisárias.

O fim do potencial de crescimento das cartilagens epifisárias dos ossos longos encerra o crescimento corporal das cartilagens.

Prolactina (PRL). É o hormônio da lactação. Tem efeito direto sobre as mamas, promovendo a **produção do leite**, imediatamente após o parto. Junto com o estrogênio e a progesterona (hormônios ovarianos), a PRL inicia e mantém a lactação, e parece que também modula as respostas imune e inflamatória.

A liberação de PRL é estimulada durante a amamentação pelo aumento da secreção do fator liberador de prolactina (PRF) pelo hipotálamo. As células secretoras de PRL também são, pelo menos parcialmente, estimuladas pelo fator liberador da tireotrofina (TRF), liberado pelo hipotálamo, e pelos estrogênios liberados pelos ovários. Por outro lado, a secreção de PRL é tonicamente inibida pela dopamina vinda do hipotálamo e liberada no sistema porta-hipofisário, por meio das fibras hipotálamo-tuberais. Essa liberação é regulada pela própria PRL (por *feedback* negativo) e vários neuropeptídeos e neurotransmissores. Os estrogênios podem reverter o efeito inibitório da dopamina.

É conhecido que a PRL tem envolvimento com mudanças fisiológicas sazonais em várias classes de vertebrados. Em peixes teleósteos (peixes ósseos), as mudanças na extensão do período de claridade do dia resultam em alterações no ritmo diurno da síntese de gorduras estimulada pela PRL. Assim, a mudança sazonal da PRL causa mudanças na liberação do hormônio e na intensidade do seu efeito. É possível que essas mudanças sazonais da PRL estejam envolvidas com as funções

da pineal, que é uma glândula que responde às mudanças na luminosidade ao longo do dia e das estações do ano.

A PRL tem outra função além da lactação, pois atua sobre a fisiologia orgânica influenciando processos celulares como a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Todas essas atividades são mediadas por receptores de PRL (PRL-R), que são membros da classe de receptores citoquinas-hematopoiéticas.

Hormônio Melanotrófico (Melanocyte Stimulation Hormone – MSH). É um grande peptídeo com algumas similaridades estruturais com o ACTH, sendo que a sua principal função é a **ativação dos melanócitos**, células produtoras de pigmento cutâneo, a melanina. Causa o aumento da produção e distribuição de melanina. Os efeitos biológicos do MSH são mediados via receptores próprios para o hormônio, que são expressos virtualmente em todo tipo de célula cutânea. Acredita-se que o aumento da pigmentação da pele em gestantes resulte de excesso de MSH. Mas este hormônio tem outras funções além da ativação dos melanócitos, incluindo a modulação de uma ampla escala de estímulos inflamatórios. Essa função é consistente com o papel citoprotetor que este hormônio exerce sobre as células da pele, prevenindo-as contra o estresse exógeno resultante de exposições seguidas à radiação ultravioleta ou exposições a agentes indutores de inflamação ou estresse oxidativo.

A exposição ao sol estimula a liberação desse hormônio, que vai promover o escurecimento da pele, como um mecanismo protetor contra a radiação ultravioleta (UV). O MSH, portanto, tem um importante papel como mecanismo de sobrevivência, pois reduz os possíveis danos do DNA induzidos pela radiação UV e contribui para a prevenção de melanoma, que é um tumor maligno constituído por melanócitos modificados. A não-exposição à radiação UV causa aumento da liberação do fator de inibição da liberação (MIF) do MSH.

Hormônio Lipotrófico (Lipotrophic Hormone – LPH). É um hormônio peptídico envolvido com o **metabolismo das gorduras**, participando do controle do peso corporal. A regulação da taxa sanguínea de LPH está relacionada com uma intrincada rede de eventos fisiológicos envolvendo o metabolismo dos lipídios.

A seguir são apresentadas, de forma sucinta, as funções dos demais hormônios da hipófise, já que eles serão discutidos detalhadamente nos capítulos seguintes, junto com a fisiologia de suas respectivas glândulas-alvo.

Hormônio Tireoestimulante ou Tireotrofina (Thyroid Stimulant Hormone – TSH). É o hormônio que *estimula a glândula tireóide* a secretar os hormônios que regulam o metabolismo basal, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3). O TSH é uma glicoproteína que contém ácido siálico, duas cadeias polipeptídicas (α -TSH e β -TSH), sendo que a cadeia β -TSH confere a especificidade do hormônio.

Hormônio Adrenocorticotrófico (Adrenocorticotrophic Hormone – ACTH). É o hormônio que *estimula o córtex da supra-renal*, que é uma glândula formada por duas regiões bem

distintas: uma região central, a medula, e uma periférica, o córtex. Há um grupo de hormônios produzidos nessa região cortical que são liberados sob a ação do ACTH, é o grupo dos **glicocorticóides**.

Hormônios Gonadotróficos. São dois hormônios: o folículo-estimulante (*Follicle Stimulant Hormone* – **FSH**) e o luteinizante (*Luteinizing Hormone* – **LH**); são hormônios que *regulam as funções das glândulas sexuais* e serão estudados nos capítulos referentes à fisiologia genital.

REGULAÇÃO DA HIPÓFISE PELO HIPOTÁLAMO

A capacidade reguladora do hipotálamo sobre o sistema endócrino se deve, em grande parte, à sua relação com a hipófise. Esta relação se faz não só por via neural, mas também por via humoral, já que o hipotálamo produz fatores que controlam a adeno-hipófise. Embora não seja a “estrutura mestra” de regulação do sistema endócrino, pode-se considerar a hipófise como uma “glândula mestra”, já que tem um papel endócrino central no controle homeostático, na manutenção do ciclo reprodutivo e na regulação da atividade de outras glândulas.

Controle da Neuro-hipófise

A relação entre o hipotálamo e a neuro-hipófise se faz através de um trato nervoso chamado hipotálamo-hipofisial, que emerge dos neurônios secretores dos núcleos hipotalâmicos supra-óptico e paraventricular. Como já conhecido, tal trato transporta o ADH e a oxitocina produzidos nesses núcleos. Além do controle que mantém sobre a ingestão de líquidos, pelo mecanismo da sede, o hipotálamo controla o equilíbrio hídrico através da regulação da diurese pela secreção do ADH. Este hormônio tem uma função importante a serviço da homeostasia, pois diminui a eliminação de água pela urina. Já a oxitocina parece não fazer parte do arsenal homeostático primário, mas tem um papel importante na função reprodutiva.

A regulação da secreção do ADH é obtida principalmente pela variação na pressão osmótica do fluido extracelular, o qual retrata a variação no volume sangüíneo, embora a dor e as emoções possam também afetar a sua secreção. A presença de osmoceptores no hipotálamo permite a aferição contínua da pressão osmótica do líquido extracelular em seu interior, sendo a informação básica para o disparo de mecanismos de controle hídrico. O aumento da pressão osmótica aumenta a liberação do ADH, enquanto a diminuição dessa pressão diminui a taxa sangüínea deste hormônio.

O principal estímulo para a regulação do ADH é a variação da pressão osmótica do fluido extracelular, ou do volume sangüíneo, embora a dor e as emoções possam também afetar a sua secreção.

A liberação da oxitocina é regulada principalmente por estímulos iniciados nos órgãos onde ela atua. No caso da amamentação, a estimulação competente é a sucção nos mamilos, que aumenta a sua liberação. Assim, a liberação do hormônio fica submetida a um ciclo temporal de liberação criado pelo próprio ato da amamentação. Depois que este ciclo se estabelece, ele se torna independente, ocorrendo liberação de oxitocina na ocorrência ou não da amamentação. Porém, o ciclo pode ser mudado pelo estabelecimento de um novo intervalo entre os episódios de amamentação.

Controle da Adeno-hipófise

O controle da adeno-hipófise é feito pelos fatores hipotalâmicos em resposta a estímulos periféricos ou ao mecanismo de *feedback* deflagrado pelos próprios hormônios produzidos pelas células-alvo dos hormônios hipofisários. Todos os hormônios da adeno-hipófise seguem um padrão cíclico de liberação, que pode ser o padrão circadiano, em geral diurno, ou um ciclo estabelecido por estimulação específica.

A adeno-hipófise é controlada pelos fatores hipotalâmicos em resposta a estímulos periféricos ou mecanismo de *feedback*.

Sabe-se que para cada hormônio da adeno-hipófise existe um fator liberador, e para a PRL há também um fator inibidor. A prolactina é o único hormônio hipofisário que é liberado na ausência da influência hipotalâmica, sendo mantido sob supressão tônica pelo fator de inibição, que impede a sua liberação. A secção cirúrgica do infundíbulo da hipófise causa a interrupção da circulação porta e leva a inatividade e atrofia das gônadas, além de redução nas atividades tireoidianas e da supra-renal. Um transplante de hipófise após a secção do infundíbulo causa liberação de prolactina, o que demonstra que o hipotálamo faz um controle hipotalâmico negativo sobre a liberação deste hormônio.

De pequenos núcleos hipotalâmicos situados no nível do **túber cinéreo**, tais como o **núcleo arqueado**, partem fibras neurosecretores, que vão formar o **trato túbero-infundibular**. Tais fibras lançam os fatores ou hormônios hipotalâmicos, produzidos naqueles núcleos, no sangue do sistema porta-hipofisário. Além da sua ligação com a hipófise, o **núcleo arqueado** comunica-se com a área pré-óptica do hipotálamo, com o sistema límbico, a substância cinzenta periaquedutal (mesencéfalo) e núcleos autonômicos do tronco. Essa intrincada rede de comunicação integra as funções emocional, sensorial e autonômica com as funções endócrinas, para fins homeostáticos. A distribuição de neurotransmissor e neuropeptídeo nos neurônios do núcleo arqueado é bastante característica. Estudos mostram extensa distribuição de neurônios contendo ao mesmo tempo *dopamina* e *neurotensina*, *dopamina* e *somatostatina*, *alfa-MSH* e *beta-endorfina*, e grupos esparsos associando *dopamina* com *GABA*, *neuropeptídeo Y* com *FMRF-NH2* e *neuropeptídeo Y* com *somatostatina*.

O hipotálamo regula a liberação dos hormônios gonadotróficos, do TSH e do ACTH, que intervêm, respectivamente, nas gônadas, na tireóide e na supra-renal. Os mecanismos que desencadeiam a secreção dos fatores controladores da liberação desses hormônios serão estudados oportunamente, nos capítulos dedicados à fisiologia de cada uma dessas glândulas. Quanto ao controle sobre a secreção do MSH e do LSH, o primeiro é liberado por ação do MSF (fator liberador de MSH) hipotalâmico, cuja secreção é estimulada pela incidência de raios ultravioleta (de certos comprimentos de onda) na pele e talvez, na retina; mas há também um fator inibidor para o MSH. Quanto ao controle do segundo (LSH), ele é subordinado ao metabolismo dos lipídios, que regula a secreção do seu fator hipotalâmico.

DISTÚRBIOS HIPOFISÁRIOS

Basicamente, podemos encontrar dois tipos de anomalias envolvendo a função de uma glândula: a hipofunção e a hiperfunção, que são, respectivamente, o estado de função deficiente, em que há secreção diminuída dos hormônios, e o estado de funcionamento excessivo, relativo a uma secreção hormonal aumentada.

A hipofunção e a hiperfunção da hipófise são conhecidas, respectivamente, como hipopituitarismo e hiperpituitarismo, sendo que ambas as condições envolvem uma série de alterações que abrangem as funções de glândulas-alvo, já que a hipófise libera vários hormônios tróficos. O quadro clínico que se desenvolve a partir da disfunção hipofisária depende do tipo de lesão (define ser hiper ou hipossecradora) e da região da glândula acometida (que determina as funções orgânicas que serão alteradas). Dentre as doenças relacionadas com a disfunção hipofisária estão incluídas: o adenoma hipofisário (tumor de célula glandular), a doença inflamatória da hipófise, a síndrome da sela vazia (por destruição de toda ou parte da hipófise por cirurgia ou irradiação), a apoplexia pituitária (por hemorragia súbita na hipófise), a síndrome de Sheehan (necrose isquêmica da hipófise) e o diabetes insípido. A síndrome de Sheehan resulta da necrose pós-parto da adeno-hipófise, que é a forma mais comum de necrose isquêmica da hipófise. Tal necrose se deve a um aporte sanguíneo insuficiente para a adeno-hipófise crescida quase duas vezes o seu tamanho normal, devido à gravidez.

Os adenomas de hipófise surgem das células adeno-hipofisárias, podendo ser adenomas funcionais, não-funcionais ou adenomas não-classificados. A prevalência de adenomas de hipófise é de difícil determinação, mas estudos sugerem um caso em uma população de 100.000. O adenoma de maior prevalência é o prolactinoma e o mais raro é o de células produtoras de TSH. Os funcionais são mais comuns do que os não-funcionais, sendo que os primeiros são mais frequentes em idades mais baixas, enquanto os não-funcionais são mais comuns em idosos. Carcinomas de pituitária são raros,

mas pode ocorrer metástase de tumores localizados em outros órgãos, por exemplo, o pulmão. Em geral, os adenomas crescem lentamente e, quase sempre, são benignos. Os microadenomas têm diâmetro menor ou igual a 10 mm e os macroadenomas são maiores de 10 mm. Com o crescimento, o adenoma começa a produzir sintomas, sendo os mais comuns: cefaléia, síndrome de quiasma óptico, síndrome hipotalâmica, distúrbios de apetite, saciedade, sono e temperatura, diabetes insípido, hidrocefalia obstrutiva, disfunções dos nervos cranianos (oculomotor [III], troclear [IV], trigêmeo [V] e abducente [VI]), síndromes frontal e temporal, e até rinorréia de liquor (perda de liquor pelas narinas).

Distúrbios Hipersecretores da Hipófise

As situações de hipersecreção hipofisária provocam sintomas clínicos bastante característicos. A causa mais comum de hiperfunção é o adenoma, sendo os de maior frequência, em ordem decrescente, o prolactinoma (secreta prolactina), o adenoma de GH (acromegalia) e o de ACTH (doença de Cushing secundária). Na maioria dos casos, os adenomas são compostos de um único tipo celular, sendo os sintomas referentes ao aumento na secreção do hormônio predominantemente secretado. Com a evolução do tumor, surgem outros sintomas, dado o comprometimento de outros tipos celulares. Assim, no **hiperpituitarismo**, as alterações funcionais são típicas da hipersecreção de prolactina, GH, ACTH.

Distúrbios Hipossecretores da Hipófise

A maioria dos casos de hipossecreção hipofisária se origina de processos destrutivos que afetam diretamente a adeno-hipófise, determinando um **hipopituitarismo primário**. Mas a hipossecreção pode resultar de doença hipotalâmica, chamada de **hipopituitarismo secundário**. As alterações que são mais comumente observadas no **hipopituitarismo** são resultantes da deficiência na liberação de GH e das gonadotrofinas (LH e FSH), as menos comuns são as alterações por déficit secretório de ACTH e TSH. As causas mais frequentes de hipopituitarismo primário são: adenomas não-funcionais, necrose isquêmica da hipófise (por vezes após o parto), traumatismos cranianos, infecções e doenças inflamatórias, doenças auto-imunes, cirurgia da hipófise, radioterapia. Os adenomas **hipofisários não-funcionais** são aqueles que expandem e destroem áreas da glândula. O hipopituitarismo secundário pode advir de tumor, inflamação hipotalâmica, traumatismo craniano ou traumatismo cirúrgico.

Distúrbios Envolvendo GH

Em animais em crescimento, um nível alto de GH causa gigantismo ou **gigantismo hipofisário**, por causa do seu efeito específico sobre as cartilagens epifisárias. Por outro lado, a

deficiência de GH, nessa mesma fase do desenvolvimento, produz **nanismo**. Após o fechamento das epífises, o excesso de GH gera **acromegalia**, na qual são observados aumentos progressivos de partes da cabeça, face, mãos e pés.

A mais comum das doenças geradoras de excesso de GH é o tumor de hipófise de células somatotróficas, que é chamado de adenoma somatotrófico, que são tumores benignos de crescimento lento, que se arrasta por anos, produzindo gradualmente mais e mais GH. Os sintomas clínicos principais são aqueles típicos do excesso de GH, que surgem após muito tempo de desenvolvimento tumoral; são eles: distúrbios de visão por pressão do nervo óptico (estreitamento do campo visual, com perda lateral desse campo) e deficiência de outros hormônios hipofisários por compressão da própria glândula, além de cefaléia. Dentre as causas de deficiência de GH estão: as mutações de genes específicos, malformações congênitas envolvendo o hipotálamo e/ou a hipófise e dano da hipófise por cirurgia ou doença. A remoção cirúrgica é um tratamento usual desses tumores; porém, em algumas circunstâncias, a radioterapia ou o tratamento com antagonistas de GH, tais como bromocriptina ou octreotida, são aplicados para conter o tumor ou bloquear a função. Existem outras situações em que a terapia de GH tem sido apontada como indicada como, por exemplo, nos tratamentos de baixa estatura idiopática (sem causa aparente), melhora atlética, envelhecimento em adultos idosos, obesidade, fibromialgia, colite ulcerativa e doença de Chron. Entretanto, o emprego do GH nessas condições é muito controverso.

Distúrbios Envolvendo Gonadotrofinas

O hipopituitarismo envolvendo a produção de gonadotrofinas (FSH e LH) produz sintomas semelhantes em ambos os sexos. No sexo feminino, antes da menopausa, a deficiência de gonadotrofinas causa oligomenorréia ou amenorréia (ciclos menstruais ausentes), hipogonadismo e infertilidade, freqüentemente acompanhada de perda da libido, dispareunia (dor nas relações sexuais) e osteopenia (perda de massa óssea). A osteopenia é consequência do hipogonadismo de longo tempo. No sexo masculino, a deficiência provoca disfunção sexual erétil, diminuição da produção de esperma, infertilidade, hipogonadismo com perda da libido e desaparecimento de alguns caracteres sexuais secundários. Tanto os sintomas femininos como os masculinos respondem à terapia de reposição hormonal. Os adenomas hipersecretores de gonadotrofinas representam 10 a 15% dos adenomas hipofisários.

Distúrbios Envolvendo ACTH

O hipopituitarismo envolvendo células produtoras de ACTH reduz o funcionamento da supra-renal, sendo os sintomas usuais: fadiga, fraqueza muscular, perda de peso e

pressão arterial baixa, sintomas gastrointestinais (náuseas, diarreia), anemia, além de baixos níveis plasmáticos de glicose. A deficiência de ACTH tem, obrigatoriamente, de ser tratada, pois a sua falta é incompatível com a sobrevivência. O hiperpituitarismo com produção excessiva de ACTH resulta em hipersecreção de cortisol pelas supra-renais e desenvolvimento de hipercortisolismo, conhecido como síndrome de Cushing, que será estudada no capítulo referente à fisiologia da supra-renal.

Distúrbios Envolvendo TSH

Os adenomas produtores de tireotrofina são raros e compreendem cerca de 1% de todos os adenomas hipofisários, sendo uma causa rara de hipertireoidismo. Os sintomas são similares àqueles do hipotireoidismo, que será estudado junto com a fisiologia da tireóide, e o grau dos sintomas depende da duração da deficiência de TSH. Como no caso do ACTH, a deficiência de TSH deve ser tratada devido à importância desse hormônio para a manutenção da vida.

Distúrbios Envolvendo PRL

A hiperprolactinemia (alta taxa sangüínea de PRL) pode resultar de prolactinomas ou de hiperplasia das células lactotróficas, mas também pode ser de ocorrência fisiológica. Os prolactinomas (adenoma de células lactotróficas) são tumores benignos que provocam sintomas característicos da hipersecreção de PRL. É o tipo mais freqüente de adenoma hipofisário hiperfuncional, sendo responsável por cerca de 30% de todos os adenomas hipofisários clinicamente reconhecidos. Variam desde pequenos microadenomas a grandes tumores expansivos, e prolactinemia tende a se correlacionar com o tamanho do adenoma. Hiperprolactinemia por hiperplasia das células lactotróficas ocorre quando há interferência na inibição normal da secreção da PRL pela dopamina, podendo inclusive resultar de uso de drogas que alteram o nível deste neurotransmissor, tais como certos tipos de antipsicóticos e antidepressivos. A hiperprolactinemia fisiológica ocorre na gravidez, pois os níveis de PRL aumentam gradativamente durante a gestação, atingindo um pico por ocasião do parto.

A elevação da prolactinemia provoca galactorréia (secreção abundante de leite), podendo ocorrer também sinais e sintomas típicos da redução dos hormônios sexuais. Com a evolução do adenoma, surgem sintomas como cefaléia e alteração do campo visual, com perda da visão lateral. No sexo feminino, podem ser observados: oligomenorréia ou amenorréia (respectivamente, irregularidade ou ausência da menstruação), perda da libido e infertilidade, pele seca, diminuição da lubrificação vaginal, dor na relação sexual, cabelos com pouca vitalidade, diminuição de volume das mamas, acne, aumento de pêlos (hirsutismo) e osteoporose. No sexo mas-

culino, além da galactorréia, os sintomas são: impotência sexual, redução de libido, infertilidade, diminuição de pêlos corporais e da frequência de barbear e (raramente) aumento de volume das mamas.

SÍNDROMES NEURO-HIPOFISÁRIAS

As síndromes neuro-hipofisárias são clinicamente importantes e se relacionam com a secreção do ADH. São elas: o diabetes insípido (*diabetes insipidus*) e a síndrome por hipersecreção de ADH. Porém, síndromes neuro-hipofisárias também podem resultar de tumores neoplásicos hipotalâmicos na região supra-selar (da sela turca), sendo comuns os gliomas (tumor, que algumas vezes, surge no quiasma) e os craniofaringiomas. Nessa localização, o tumor pode provocar hiperfunção da adeno-hipófise, diabetes insípido ou a

combinação dessas disfunções. As manifestações mais proeminentes são retardo do crescimento em crianças e distúrbios visuais nos adultos.

O *diabetes insípido* ou *diabetes neuro-hipofisário* resulta da secreção deficiente de ADH e se caracteriza por poliúria (formação excessiva de urina). Na falta do ADH, os rins se tornam insuficientes na reabsorção apropriada da água, formando muita urina. A palavra *diabetes* vem do grego e significa “sifão” ou “correr através”, e se refere ao alto consumo de água (polidipsia) e perda excessiva de água pela urina (poliúria), que são dois sintomas do diabetes. A poliúria leva à perda também de glicose pela urina.

A *síndrome por secreção aumentada de ADH* resulta em hiponatremia (baixa concentração de Na^+ no sangue) e hipervolemia, pois o ADH induz a reabsorção de grande quantidade de água, produzindo uma urina extremamente concentrada.

Glândula Pineal

A pineal ou epífise é um órgão derivado do diencéfalo (ver Fig. 5.10, Cap. 5), sendo uma estrutura cerebral discreta, cuja topografia e funções em animais inferiores a tornaram um órgão enigmático para os antigos. Há muitos séculos que a pineal vem despertando a curiosidade dos estudiosos. Estimulado pela forma da glândula, que parece uma pinha, Galeno a denominou “*Konarium*” (em latim, pineal), mas ela também é chamada de epífise, que significa “que cresce para cima”, devido à sua localização.

Já nos antigos *Vedas* (livros sagrados dos hindus) há referência à pineal, onde é considerada como o mais importante dos *chacras*, os quais são centros receptores e transmissores de energia vital situados ao longo do eixo do corpo. Na visão hindu, a pineal é um órgão possuidor de dois *chacras*: o *chakra* do terceiro olho, no centro na testa, logo acima da linha dos olhos, e o *chakra* coronário, considerado a “sede da suprema força espiritual”, no centro superior do crânio. Esses *chacras* seriam centros responsáveis pelo desenvolvimento extrafísico ou espiritual. Esses conceitos foram trazidos para as culturas ocidentais por antigos filósofos gregos, sendo ainda utilizados nas diversas escolas esotéricas, parapsicológicas e de *yoga*, tanto na Europa como nas Américas.

As primeiras descrições anatômicas dessa glândula parecem ter sido feitas por **Herófilo** e **Erasístrato**, cerca de 300 a.C. Estes sábios a consideravam como uma espécie de válvula de regulação para o fluxo dos *spiritus* (ou “pneuma”) através dos ventrículos encefálicos. Mais tarde, **Galeno** (130-200 a.C.) rejeitou esse conceito, dissociando a glândula do sistema ventricular, e sugeriu que a mesma seria um glânglio linfático.

No livro *De l’Homme*, do século XVII, dentro da sua visão mecanicista, **Descartes** faz menção à pineal como sendo a sede da alma, ainda influenciado pelas idéias dos antigos gregos. Segundo a sua concepção, na pineal se formaria o *spiritus animalis*, que circularia pelos ventrículos encefálicos, fluindo por poros e nervos (que eram considerados ocos, naquela época), alcançando, assim, todas as estruturas fora do sistema nervoso central. Esse fluxo seria controlado pelos estímulos externos, abrindo e fechando os poros ventriculares e a própria pineal. Essa concepção “dualista”, corpo-alma, ainda encontra adeptos até hoje, havendo, inclusive, neurocientistas

que não descartam a possibilidade da existência de alguma região no cérebro que possa funcionar como ligação entre o espírito, a mente e o corpo.

No começo do século XX, **Studnicka** descreveu a citologia pineal de muitas espécies de vertebrados e **De Graaf** foi quem primeiro demonstrou a fotorrecepção em células dos complexos pineais de répteis e anfíbios. Estes complexos são estruturas sensoriais de vertebrados inferiores sensíveis à luz. **Gutzeit** e **Heubner** correlacionaram o desenvolvimento precoce dos órgãos genitais e alguns casos de puberdade antecipada com a ocorrência de tumores na pineal. Mais tarde, **Marburg** demonstrou que a pineal tem, de fato, um papel inibidor importante sobre a maturação dos órgãos sexuais.

Hoje, a pineal é reconhecida como sendo um transdutor de informação luminosa, com importante ação sobre o eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal, funcionando como um centro modulador dos ritmos circadianos e sazonais de muitos processos bioquímicos, metabólicos e comportamentais.

ANATOMIA DA GLÂNDULA PINEAL

No ser humano, a pineal é uma formação ímpar, localizada no diencéfalo, mais precisamente no epitálamo. É uma pequena glândula endócrina situada entre os dois hemisférios (Fig. 5.10), acima do aqueduto de Sylvius e abaixo do esplênio do corpo caloso, ocupando aproximadamente o centro geométrico do crânio. Recebe inervação simpática (oriunda do gânglio cervical superior) e central (vinda do diencéfalo). É uma estrutura derivada da porção caudal do epitélio germinativo do diencéfalo, sendo uma evaginação do terceiro ventrículo, que se desenvolve numa estrutura sólida ligada ao complexo habenular através de uma haste (ausente nos primatas). Nela são encontrados dois tipos celulares: os **pinealócitos** e as **células gliais**.

FUNÇÕES DA PINEAL

A pineal de mamíferos é considerada uma estrutura endócrina capaz de influenciar as funções das glândulas sexuais,

havendo evidências de que também influencie as atividades de outras glândulas endócrinas, tais como a adrenal, a tireóide e as paratireóides, exercendo ação reguladora sobre estas. Entretanto, ainda há dúvidas quanto à principal via em que esses hormônios são liberados, se é o sangue ou o liquor.

Já é bem conhecido que a pinealectomia em ratos, em fases do desenvolvimento que precedem a puberdade, causa amadurecimento precoce das funções sexuais (puberdade precoce). A pineal de ratos tem um papel importante no disparo da puberdade e nas variações circadianas nos níveis de testosterona em animais adultos, bem como nos processos de desenvolvimento, na gestação e no início do envelhecimento reprodutivo em ratos. Nesses animais, a pineal tem uma função antigonadal, inibindo a gametogênese e a androgênese, em função da diminuição da intensidade luminosa, influenciando o comportamento de acasalamento.

Em seres humanos, parece que uma das funções da pineal é relacionada com o disparo da fase puberal. Sabe-se que a puberdade precoce central (CPP) resulta da ativação prematura do eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal e secreção antecipada das gonadotrofinas, que pode decorrer de cistos da pineal, tumor intracranial (neoplasma), infecções, trauma craniano, hidrocefalia etc. Os cistos pineais normalmente são assintomáticos e descobertos acidentalmente.

Em seres humanos, uma das funções da pineal é o disparo da fase puberal, pela ativação do eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal.

O SNC humano é capaz de usar a estimulação luminosa para ativar sinais internos de vários tipos. A pineal é um complexo sistema neuroendócrino considerado responsável não só pelo controle da função gonadal, mas também pela interação entre a luz e o disparo de diversos sinais de controle fisiológico, que envolve a produção de um número de substâncias das quais a *melatonina* é a mais amplamente investigada. A pineal também desempenha um papel no metabolismo de carboidratos, pois influencia a secreção e na ação da insulina.

A pineal também é responsável pela interação entre a luz e o disparo de diversos sinais de controle fisiológico.

O Sistema Temporizador do Hipotálamo e a Pineal

Os organismos biológicos funcionam de forma integrada, na dependência de sistemas especializados em manter esta integração. Uma importante forma de integração funcional resulta no disparo de diferentes ações sequenciadas no tempo, sendo isto decorrente de uma pré-programação do sequenciamento de diferentes funções e de um sistema que determina o momento do disparo.

Em contraste com o organismo unicelular, no qual uma ação pode desencadear a próxima por influência direta, um organismo pluricelular necessita de um sistema complexo que integre as suas funções, necessitando de um sistema marcador de tempo muito bem elaborado. Este não só deve possibilitar a marcação interna do tempo, mas também o controle deste pelo meio ambiente.

Os seres vivos apresentam oscilações periódicas na expressão dos seus comportamentos, assim como nas funções orgânicas subjacentes a essas manifestações. Tais oscilações periódicas são os *ritmos biológicos*, os quais constituem o objeto de estudo da *Cronobiologia*.

Os *ritmos biológicos* apresentam frequências que variam desde um ciclo/milissegundo a um ciclo/ano. São geneticamente determinados, evolutivamente conservados e gerados endogenamente. O ciclo claro-escuro natural é recorrente a cada dia (~24 horas) e por isso os ritmos biológicos que apresentam essa periodicidade são chamados de ritmos *circadianos*. Os ritmos com períodos maiores são chamados *ultradianos* e os de períodos menores, *infradianos*.

Os fatores capazes de sincronizar o relógio interno com o ambiente são chamados de sincronizadores ou arrastadores, sendo o ciclo claro-escuro um dos sincronizadores mais potentes para os seres vivos em geral. Assim, o relógio biológico, de funcionamento auto-sustentado, se ajusta aos períodos dos ciclos externos, principalmente ao ciclo claro-escuro, e sincroniza as atividades do organismo aos referidos períodos.

Estudos neurofisiológicos têm demonstrado que há um padrão de circuito neuronal oscilatório em muitas partes do cérebro. Este é um tipo de *circuito de descargas repetitivas*, que foi discutido no Cap. 4 (Fig. 4.4a), e consiste em neurônios excitatórios conectados entre si, de forma que os potenciais de ação gerados por um excitam o seguinte, que inibe reciprocamente o primeiro, constituindo um mecanismo básico para a geração de atividade periódica no cérebro. Tal circuito reproduz um *sistema oscilador* e tem sido denominado *oscilador neural*.

As propriedades básicas dos ritmos circadianos permitem inferir a existência de um *sistema de temporização circadiana* (STC) organizado de maneira a receber informações do ambiente externo, principalmente sobre o ciclo claro-escuro ambiental, e do ambiente interno, a partir das reações fisiológicas que ocorrem no organismo. Sua função é organizar temporalmente os processos fisiológicos e comportamentais num padrão circadiano de modo a permitir a expressão de comportamentos plenamente adaptativos.

O STC dos mamíferos funciona como um sistema oscilador central, no qual estão incluídos: o *núcleo supraquiasmático* (NSQ), que é um importante centro regulador das funções autonômicas e que funciona como um *marca-passo*; o *folheto intergeniculado*; a *glândula pineal* e o seu hormônio, a *melatonina*.

A informação luminosa alcança a pineal por meio de uma via neural complexa que começa na retina e termina na pine-

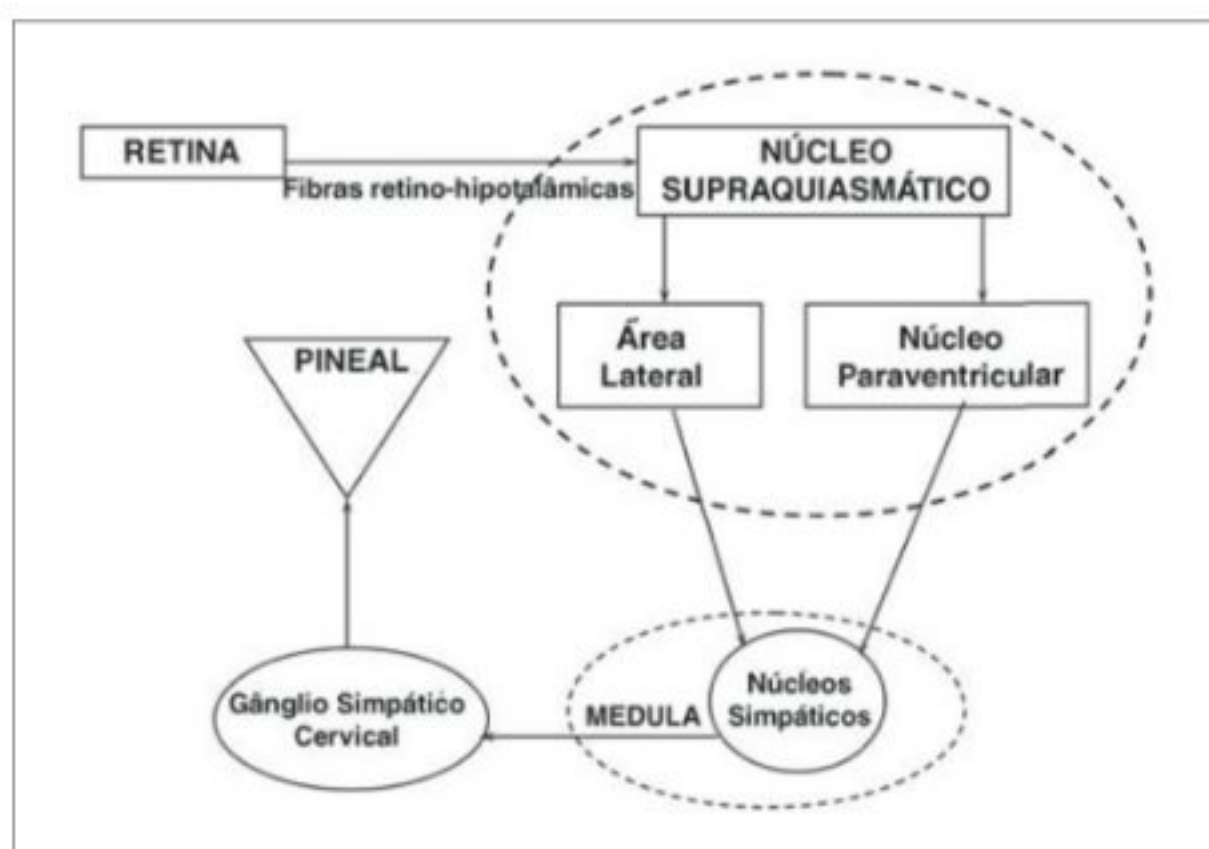


FIG. 15.1 Diagrama mostrando a complexa via que conecta a retina à pineal.

al, como mostra a Fig. 15.1. Das células ganglionares da retina saem **fibras retino-hipotalâmicas** que começam nas células ganglionares da retina e seguem pelo nervo óptico, terminando nos núcleos **supraquiasmáticos**. Estes fazem conexão anatômica com o **hipotálamo lateral** e com os **núcleos paraventriculares**, que enviam fibras para os núcleos simpáticos localizados no corno lateral da medula espinal, saindo daí fibras pré-ganglionares que fazem sinapses no gânglio cervical superior. Através dos nervos simpáticos pós-ganglionares a informação luminosa alcança a glândula pineal. Assim a *síntese de melatonina é controlada pela noradrenalina liberada pela estimulação simpática devido à ausência de luz*. Contudo, esse mecanismo de controle da pineal não deve ser o único na regulação da função gonadal, já que as mulheres cegas apresentam funções gonadais normais.

A Melatonina

A melatonina é um produto do metabolismo da serotonina, que é secretado pela pineal com certa quantidade do seu precursor imediato, a N-acetilserotonina.

Como descrito, a pineal recebe terminações nervosas noradrenérgicas oriundas do gânglio cervical superior e a liberação da noradrenalina é subordinada a um ciclo circadiano, relacionado com o ciclo claro-escuro ambiental. A estimulação dos receptores adrenérgicos β_1 da pineal ativa a enzima serotonina acetiltransferase, dando início à produção da melatonina.

A melatonina é uma molécula anfipática (hidrofílica e lipofílica, simultaneamente) e, por isto, difunde facilmente através das membranas, conseguindo atravessar a barreira hematoencefálica e a placenta. Nas células-alvo, a melatonina tanto atua por meio de receptores de membrana como diretamente no interior da célula.

É um hormônio com importante função cronobiológica, pois influencia o ritmo sazonal e circadiano, além de intervir no ciclo sono-vigília e na função reprodutiva, pois tem efeito supressor so-

bre a descarga pulsátil do fator hipotalâmico liberador de gonadotrofinas (GnRH). Além disso, a melatonina tem ação neuroprotetora contra a ação oxidante de radicais livres (radicais hidroxila e peroxila), por ativação de enzimas antioxidantes. Junto com o seu precursor N-acetil-serotonina tem ação antiinflamatória em processos agudos e também um papel nos estados de estresse. Já foi observado que sua secreção diminui com a idade.

A secreção da melatonina segue um ritmo circadiano, sendo liberada exclusivamente à noite e seu nível cai progressivamente durante o dia. O padrão secretório diário oscila de acordo com as estações (variação sazonal), já que a duração do período escuro (noite) varia ao longo do ano, de acordo com as estações. Assim, a variação cíclica da secreção da melatonina produz modulações diárias e sazonais de uma série de processos fisiológicos, sendo um **transdutor neuroendócrino** das variações fóticas ambientais, sincronizando diferentes funções do organismo.

O papel da melatonina na regulação do metabolismo energético de animais hibernantes é bastante conhecido. A regulação térmica por todas as fases da hibernação, desde o início até o fim do processo, é relacionada com a variação da secreção de melatonina. O animal passa do padrão homeotérmico para heterotérmico, retornando ao padrão homeotérmico ao final da hibernação.

Em humanos, há receptores de melatonina nas células beta pancreáticas, sugerindo que este hormônio possa influenciar a secreção diurna de *insulina*, pelo aumento da sensibilidade dessas células pancreáticas à glicose, que normalmente é maior pela manhã. Além disso, a glândula pineal interfere no funcionamento do *eixo hipotálamo-hipófise-adrenal* e, subsequentemente, na liberação do cortisol. Foi observado em ratos que a pinealectomia reduz a *gliconeogênese* hepática e muscular, bem como aumenta a concentração de piruvato plasmático. Assim, *a melatonina pode estar envolvida na alteração da sensibilidade tecidual à insulina e no metabolismo de carboidratos*, podendo ter um papel na distribuição relativa de massa magra (massa corporal descontando o tecido adiposo) e massa gorda corporal.

A melatonina tem também uma ação sobre o sistema imunológico, havendo, de forma inversa, produtos derivados de células imunocompetentes que influenciam a sua secreção, tais como o interferon- γ que estimula o ritmo noturno de melatonina, e a interleucina-2, que inibe. Já foi demonstrado que a administração de altas doses de melatonina no início da manhã tem um efeito imunodepressor. Entretanto, sua ação imunoestimulante foi observada em animais imunodeprimidos devido a estresse agudo, ou por administração de glicocorticóides. De fato, *há importante relação entre a ação dos glicocorticóides e a secreção de melatonina pela pineal*.

Resumindo, a pineal modula uma série de funções neuroendócrinas e metabólicas, pois determina o ritmo de secreção de vários hormônios, influenciando a atividade reprodutiva e a atividade metabólica em várias espécies, além de atuar sobre o ciclo sono-vigília.

SECREÇÃO DE MELATONINA E DOENÇAS

Há algumas correlações já demonstradas entre mudanças na secreção de melatonina e certas doenças. A doença psiquiátrica tem sido apontada como uma entidade implicada nessa correlação, por causa, principalmente, dos transtornos afetivos que seguem um padrão cíclico. Da mesma forma, o crescimento de tumores e, freqüentemente, doenças imunológicas são associados com distúrbio da secreção de melatonina.

A presença de receptores de melatonina no ovário humano e o envolvimento deste hormônio com a secreção hipofisária de gonadotrofinas e a liberação de estrogênio tem sugerido que a função diminuída da pineal possa facilitar o desenvolvimento de câncer de mama em humanos. Um fato que contribui com esta sugestão é a observação de que a calcificação da pineal (que traduz a perda da função) é mais comum em países com alta taxa de câncer de mama; além disso, pacientes psiquiátricos que fazem uso de clorpromazina (um antipsicótico) apresentam a melatonina sérica aumentada e baixa incidência de câncer de mama.

Há indícios de que uma redução na secreção de melatonina precede a evidência clínica de demência na **doença de Alzheimer**. Parece que a melatonina interfere no estado cognitivo do idoso, sendo sugerido que episódios de piora do estado cognitivo do paciente demente possam estar relacionados com o ritmo claro-escuro diário. De fato, vários estudos têm demonstrado efeitos importantes da melatonina sobre a função neural. Foi verificado que administração crônica de melatonina em ratas induz um aumento da afinidade do GABA por seus receptores. Nesses animais, a pinealectomia aumenta o número de receptores GABA, invertendo seu ritmo circadiano. Com a administração de melatonina, o ritmo se reverte, além de causar um aumento nos níveis de GABA e serotonina no hipotálamo. Estudos em medula espinhal demonstraram que a melatonina potencializa as correntes induzidas por GABA, hiperpolarizando os neurônios GABAérgicos e diminuindo a sua excitabilidade. Em paralelo, estudos *in vitro* demonstraram que a melatonina causa uma diminuição no fluxo de cálcio para o interior das células, causando uma diminuição da atividade glutaminérgica, diminuindo a resposta excitatória desses neurônios.

Tireóide e Paratireóides

A glândula tireóide e as paratireóides apresentam relações anatômicas estreitas e afinidade funcional, pois ambas estão envolvidas com metabolismos dos quais dependem todos os tecidos do corpo. A tireóide é envolvida com o metabolismo basal e, junto com as paratireóides, é responsável pelas taxas plasmáticas do Ca^{++} e pelo nível da mineralização óssea, ou seja, são glândulas que controlam o metabolismo do cálcio. Elas ficam alojadas na parte anterior do pescoço, entre as vértebras C5 e T1, anterior à traquéia e imediatamente inferior à laringe, sendo recobertas pela mesma cápsula, a cápsula tireoidiana.

Neste capítulo estudaremos a anatomofisiologia dessas glândulas. Iniciando pela tireóide, revisaremos a sua morfologia e, em seguida, serão discutidas as características e funções de dois dos seus hormônios; a **tiroxina** (T4) e a **triiodotiro-nina** (T3), e as consequências das disfunções tireoidianas. Depois, serão estudados alguns aspectos da morfologia paratireoidiana e do tecido ósseo, e os mecanismos citológicos e hormonais relacionados com a estruturação deste tecido, aprofundando-nos nas funções dos dois hormônios implicados com o metabolismo do cálcio: o **paratormônio** (PTH), produzido pelas paratireóides, e a **calcitonina**, produzida pela tireóide. Ao final, as consequências mais comuns das disfunções das paratireóides serão comentadas.

A GLÂNDULA TIREÓIDE

A tireóide é uma glândula presente em todos os vertebrados. No embrião humano, se forma de uma bolsa endodérmica da faringe primitiva (tubérculo tireoidiano), que surge no 24º dia do desenvolvimento, conhecida por primórdio tireóideo. Em raríssimos casos, há permanência de uma ligação entre a tireóide e a língua (de mesma origem embriológica), que se denomina canal tireoglosso.

Morfologia da Tireóide

A tireóide é uma glândula grande, com 15-30 gramas, localizada anteriormente no pescoço, no nível das vértebras C5 até T1, anterior à traquéia, e é imediatamente inferior à laringe, sendo encoberta por músculos do pescoço. A palavra tireóide quer dizer “escudo ovalado”, denominação esta que

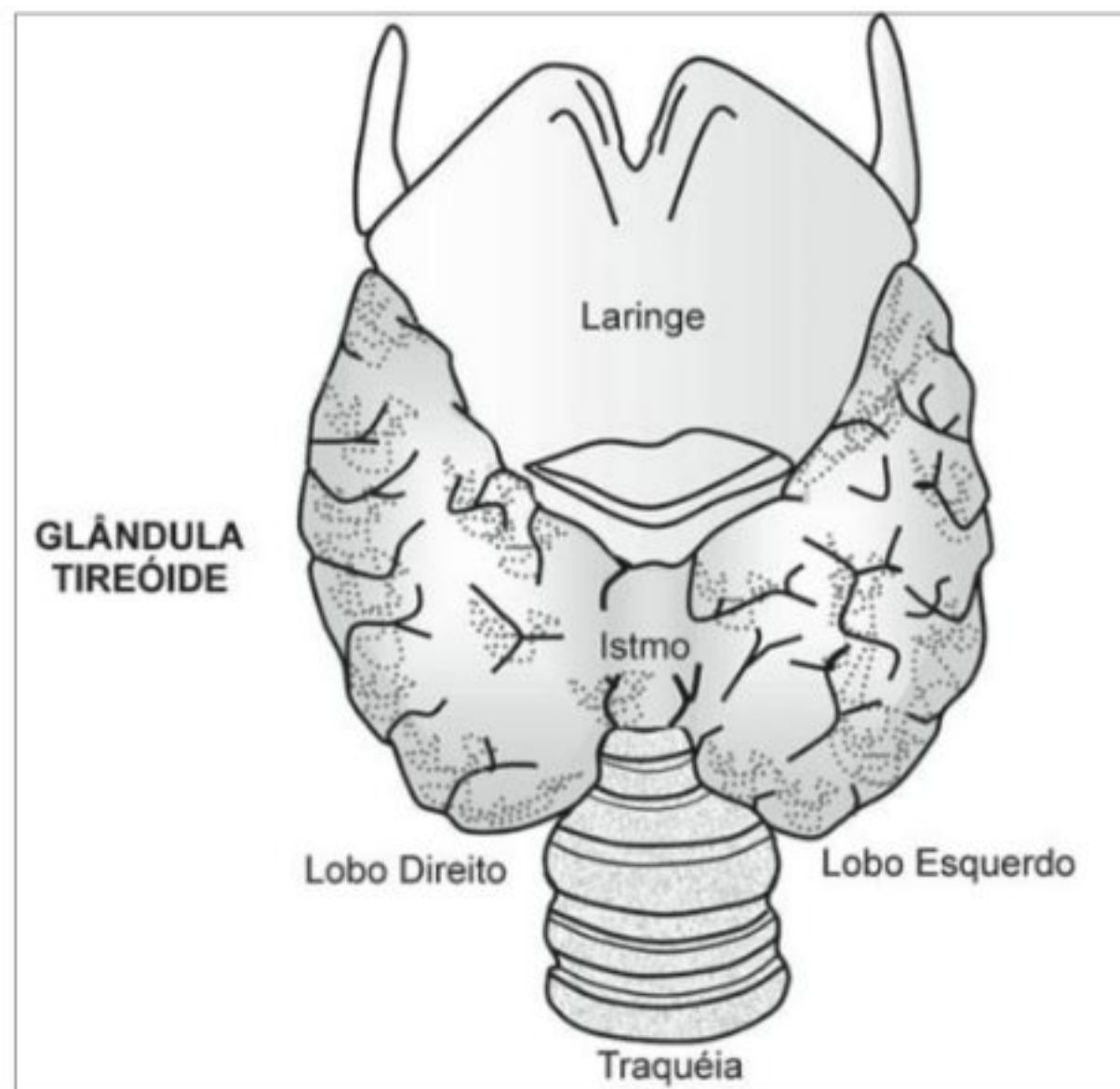


FIG. 16.1 A glândula tireóide e suas relações com a laringe e com a traquéia.

se refere à própria forma da glândula. É uma glândula que tem a forma de um H e apresenta **2 lobos** laterais (Fig. 16.1), unidos por um **istmo** mediano de espessura variável. É possível encontrar ainda o lobo piramidal, que é uma massa delgada de tecido que emerge do istmo para cima, na linha média da glândula, e corresponde à última porção do ducto tireoglosso. A glândula tem cor vermelho-escuro e está envolvida por uma cápsula de tecido conjuntivo. Os nervos recorrentes laríngeos encontram-se entre os lobos e a traquéia.

A tireóide é um órgão muito vascularizado, rico em capilares sangüíneos e linfáticos. O seu suprimento de sangue é feito através das artérias tireóideas superiores (ramos das artérias carótidas externas) e artérias tireóideas inferiores (das artérias subclávias).

A unidade funcional da tireóide é o ácino ou folículo tireoidiano, que tem forma esférica e um diâmetro de cerca de 300 μ . A Fig. 16.2 mostra um corte histológico desta glândula, evidenciando alguns folículos circundados pelo tecido conjuntivo rico em capilares, que compõem a massa tireoidiana.

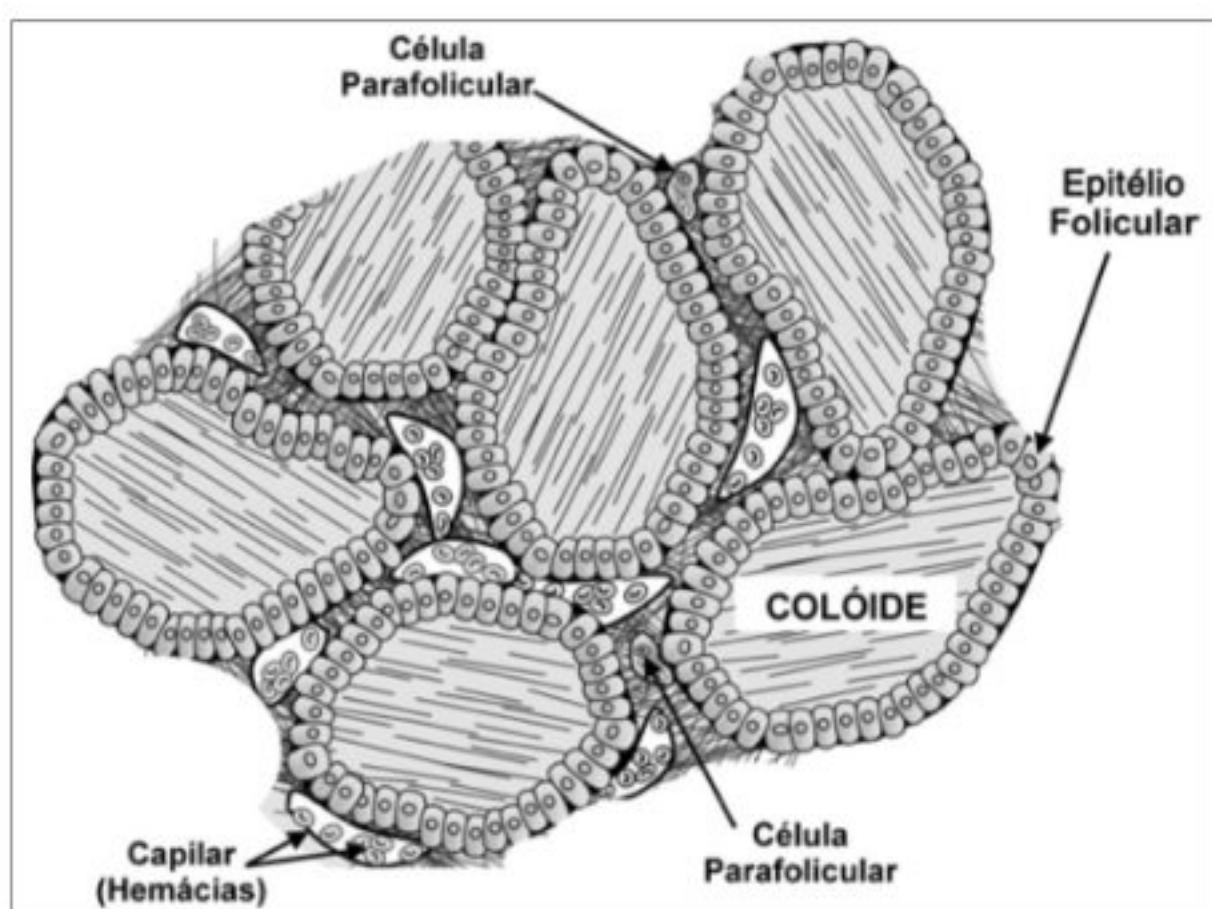


FIG. 16.2 Vista microscópica da glândula tireóide, mostrando o conteúdo de tireoglobulina no interior dos folículos.

O folículo tireoidiano é uma estrutura limitada por um epitélio cúbico, cujas células produzem e secretam em seu interior os hormônios tireoidianos foliculares, o **T4** e o **T3**, e outras substâncias que formam o colóide gelatinoso que preenche o folículo. O principal constituinte desse colóide é uma glicoproteína iodada, a tireoglobulina, cuja função é o armazenamento dos hormônios. Entre os folículos encontra-se um tecido conjuntivo muito rico em capilares. As células foliculares são funcionalmente bipolares, apresentando duas faces, a apical e a basal, com sentidos de transporte diferenciados. A membrana basal das células foliculares se encontra em contato com os capilares sangüíneos e a sua membrana apical com o colóide folicular. Entre os folículos, no interstício, se encontram grupos de **células parafoliculares**, ou **células C** (células claras), que secretam o terceiro hormônio produzido pela tireóide, a **calcitonina**, que será estudado junto ao hormônio PTH, devido à integração funcional dos dois no controle do metabolismo do cálcio.

A luz do folículo tireoidiano é um reservatório da tireoglobulina, sob a forma de colóide.

A estrutura do folículo se altera de acordo com a atividade da glândula. Quando se acha em estado de hipofunção ou em repouso, os folículos são grandes, contêm muito colóide e estão revestidos por células chatas. Quando a glândula encontra-se hiperfuncionante ou muito ativa, os folículos são pequenos, o colóide é escasso e as células são altas, cúbicas ou cilíndricas.

Hormônios Tireoidianos Foliculares

A tireóide sintetiza, armazena e secreta os hormônios **T4** e **T3**. O primeiro circula no plasma em uma concentração

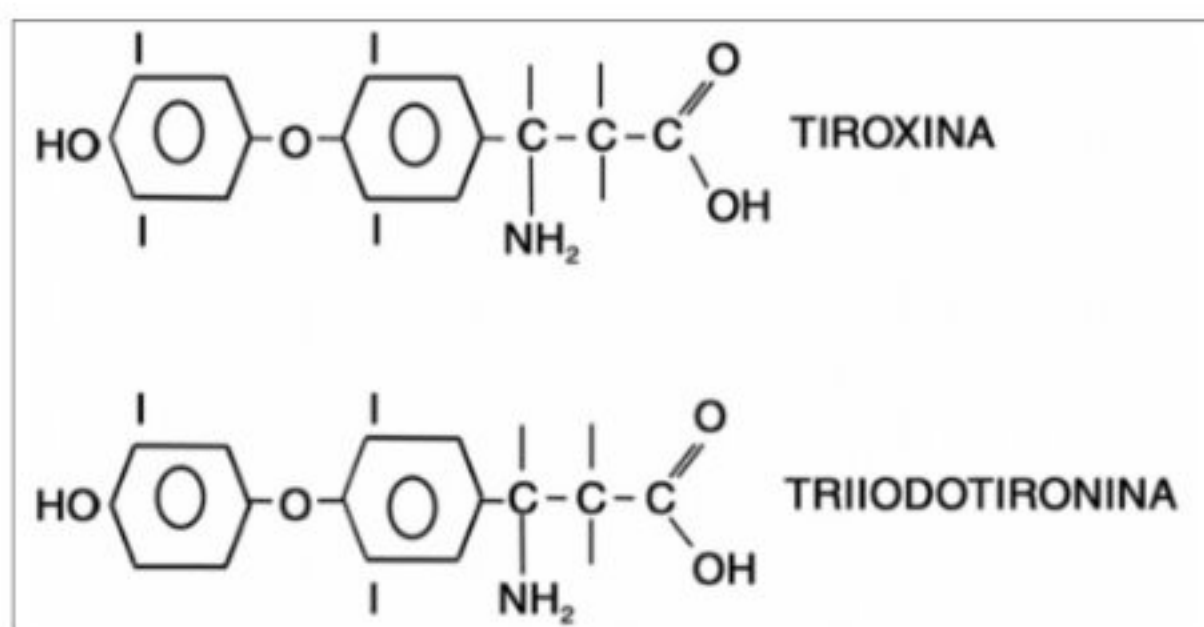


FIG. 16.3 Estrutura química do T4 e T3.

muito maior do que a do segundo, que representa uma pequena fração. A produção desses hormônios se inicia com a estimulação das células foliculares pelo hormônio hipofisário TSH. As membranas dessas células apresentam receptores específicos para o TSH. A diferença estrutural básica entre o T3 e o T4 se deve ao fato de o primeiro conter quatro moléculas de iodo em sua composição, enquanto o T3 apresenta apenas três. Na Fig. 16.3, as estruturas químicas desses hormônios podem ser analisadas.

Sabe-se que a maior parte (cerca de 80%) do T3 presente no sangue tem origem extratireoidiana, isto é, resulta da transformação periférica de T4 em T3, enquanto uma menor parte, cerca de 20%, provém da tireóide. Por esse fato, muitos pesquisadores consideram que o T4 é, na realidade, um pró-hormônio e o T3 é o hormônio ativo. Mas a existência de receptores membranares específicos tanto para T4 quanto para T3 já foi comprovada. Logo, ambos são fisiologicamente ativos.

BIOSSÍNTESE DE T3 E T4

As células foliculares tireoidianas sintetizam, a partir de aminoácidos e iodo, a tireoglobulina, uma proteína de alto

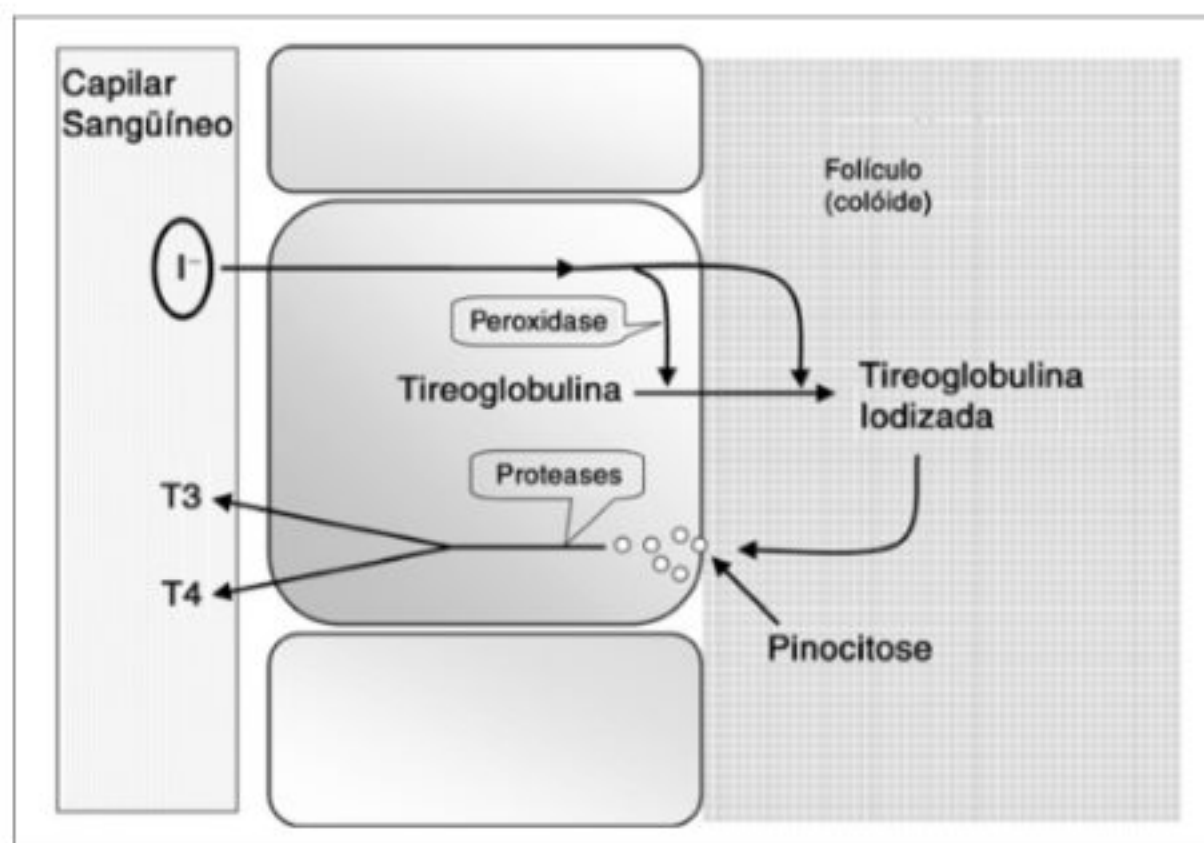


FIG. 16.4 Biossíntese do hormônio tireoidiano.

peso molecular, que forma o colóide folicular e é diretamente relacionada com a síntese de T4 e T3.

A **tireoglobulina** é uma glicoproteína iodada formada por quatro cadeias polipeptídicas. A parte de hidrato de carbono é constituída pela manose, acetilglicosamina, frutose e ácido siálico. Os precursores dos hormônios tireoidianos são derivados da iodação de resíduos tirosila da molécula de tireoglobulina. Essa iodização origina a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT). Pela base das células foliculares entram o iodeto (I^-) e os aminoácidos para a formação dessa proteína. Os passos da biossíntese de T3 e T4 são esquematizados na Fig. 16.4 e relacionados a seguir.

Transporte Ativo de I^- do Plasma para a Tireóide

O iodo é transportado através da membrana basal das células foliculares por uma bomba de iodeto, que é dependente de Mg^{++} , sendo esse transporte realizado contra um gradiente eletroquímico, através de um cotransportador de Na^+/I^- (troca sódio por iodo), que é estimulado pelo TSH produzido pela hipófise. As fontes de iodo são os alimentos. No trato digestivo, o iodo obtido dos alimentos é reduzido a I^- para ser, em seguida, absorvido através do intestino delgado, ganhar a circulação e ser distribuído. Assim, a formação de quantidades adequadas dos hormônios tireoidianos depende, em primeira instância, da disponibilidade de iodo.

Síntese das Tireoglobulinas

A tireoglobulina é sintetizada no retículo endoplasmático das células foliculares. A adição dos hidratos de carbono, para formar a glicoproteína, é feita no aparelho de Golgi. Aí se formam os grânulos de tireoglobulina que se deslocam para o ápice da célula.

Iodização dos Resíduos de Tirosina da Tireoglobulina

No interior da célula folicular tireóidea, o iodeto é rapidamente oxidado e, posteriormente, um ou dois íons são associados aos resíduos de tirosina da molécula de tireoglobulina em formação, na face apical da célula folicular.

A iodização da tireoglobulina é catalisada pela enzima **tireoperoxidase** (TPO), uma hemoproteína glicosilada que fica ligada à parte apical da membrana plasmática da célula folicular. Esta enzima oxida o iodo e a tirosina, que se ligam, formando o resíduo de monoiodotirosina (MIT), que permanece ligado na estrutura da tireoglobulina. Um segundo iodeto pode ser adicionado a um resíduo de MIT, por esse mesmo processo oxidativo enzimático, formando um resíduo de diiodotirosina (DIT). A expressão do gene da TPO é restrita ao tecido tireóideo e é controlada pelo TSH. Dessa iodização as moléculas de tireoglobulina passam a conter em sua estrutura dois tipos de iodotirosinas: MIT e DIT. Estas iodotirosinas funcionam apenas como intermediárias na formação das iodotironinas T3 e T4.

Armazenamento da Tireoglobulina Iodada

A tireoglobulina é um depósito de T3 e T4 na forma de colóide. Após o estímulo da tireóide pelo TSH, que ativa a enzima adenilciclase produtora de AMPc, ocorre um acentuado aumento das vilosidades na membrana apical. Este processo circunda a tireoglobulina e transfere-a por pinocitose para as células foliculares.

Hidrólise de Tireoglobulina

Após o estímulo da tireóide pelo TSH, que ativa a enzima produtora de AMPc, as células foliculares captam, por pinocitose, porções de colóide, contendo a tireoglobulina com MIT e DIT, que são liberados dentro da célula. Essas porções são então fagocitadas pelos lisossomos, formando fagolisossomos, nos quais várias proteases ácidas e peptidases hidrolisam a tireoglobulina em aminoácidos, dando lugar à formação de T3 e T4.

Liberação do Hormônio Tireoidiano

O T4 e T3 são liberados para o sangue pela face basal da célula, numa taxa de aproximadamente 50 mg/dia. A liberação acontece quando a tireoglobulina é hidrolisada e o iodo é removido por uma enzima do meio circundante, a deiodinase NADPH-dependente. Cerca de 70% do iodo da tireoglobulina estão na forma de compostos inativos MIT e DIT, sendo estas moléculas importantes reservatórios de iodo da tireóide. Os hormônios T3 e T4 são transportados no sangue por proteínas plasmáticas – globulinas (TBG), pré-albuminas (TBPA) e soroalbuminas (TBA) – e levados aos locais onde exercem suas ações.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE T3 E T4

A secreção dos hormônios tireoidianos foliculares é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. O TRF é produzido por neurônios hipotalâmicos e é levado pelos axônios desses neurônios até a eminência medial, onde penetram no sangue porta-hipofisário e atingem a adeno-hipófise, ativando a secreção do TSH. O esquema mostrado na Fig. 16.5 sintetiza a sequência de eventos resultante da ação do TRF, mostrando o controle da descarga tireoidiana. O eixo hipotálamo-hipófise-tireóide também é regulado por um mecanismo de *feedback* negativo (assinalado na Fig. 16.5 por sinais negativos) envolvendo a hipófise. Assim, quando T4 e T3 diminuem, o TSH no sangue aumenta e quando T4 e T3 aumentam, o TSH diminui. Os hormônios tireoidianos também aumentam a liberação de somatostatina no hipotálamo. Esta substância inibe a liberação do TSH. Na hipófise, o T3 e T4 diminuem a sensibilidade das células ao TRF e inibem a síntese de TSH.

A variação circadiana da glândula tireóide é de uma descarga mínima por volta das 3 h da madrugada e máxima às 15 h. Durante a gravidez a tireotrofina também é secretada pelas células coriônicas da placenta – é a tireotrofina coriônica.

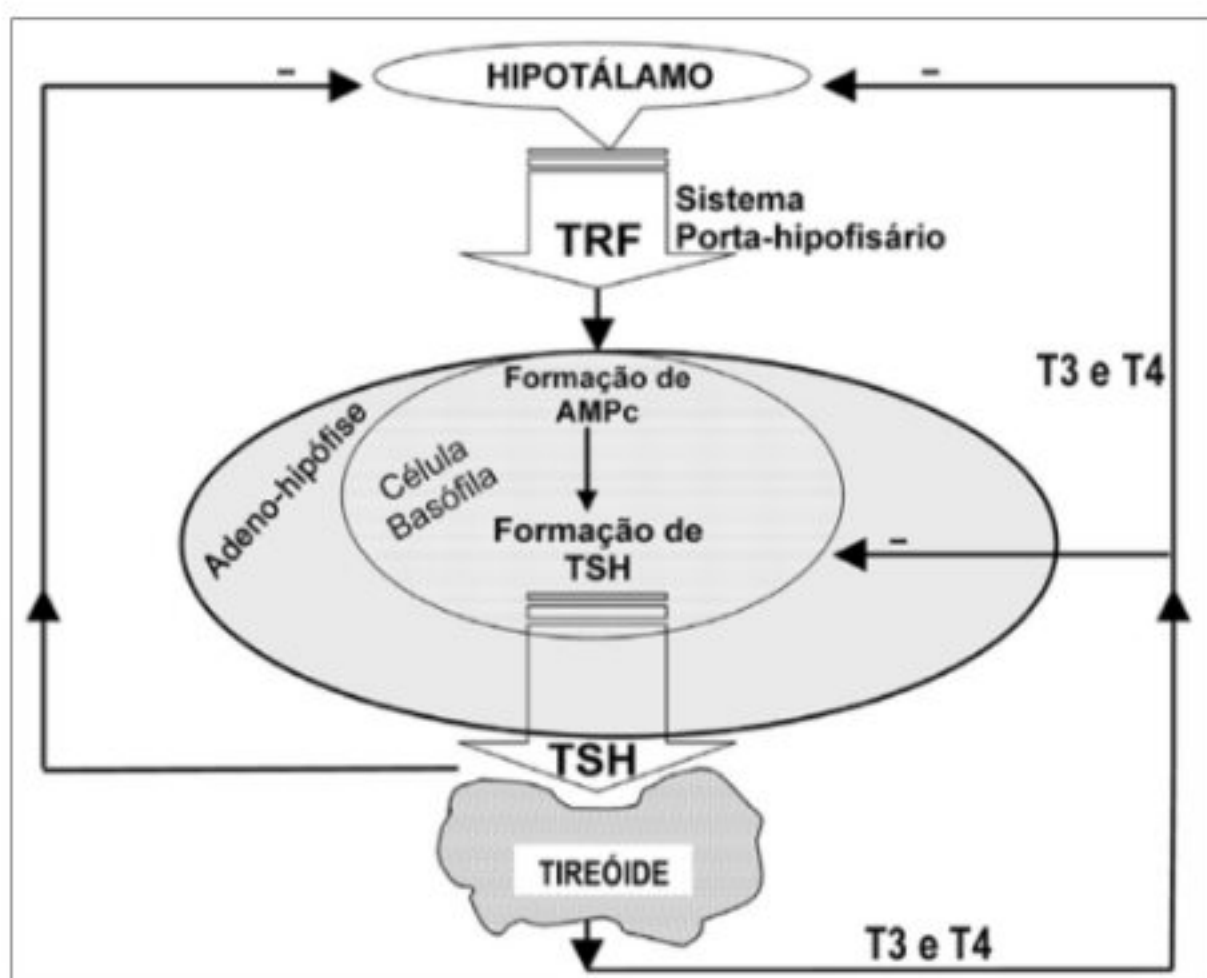


FIG. 16.5 Seqüência de eventos resultante da ação do TRF e o controle da secreção de T3 e T4.

MECANISMO DE AÇÃO DO T3 E T4

Os hormônios tireoidianos agem acelerando a síntese de proteínas e aumentando o consumo de O_2 pelas células (Fig. 16.6). Têm ação mitocondrial, aumentam a atividade de suas enzimas oxidativas e da velocidade do ciclo tricarboxílico. Uma ou mais dessas proteínas estaria envolvida com o transporte de Na^+ pela membrana. O aumento de Na^+ leva ao aumento da hidrólise do ATP, aumentando a fosforilação oxidativa.

Função Tireoidiana

A principal função de T3 e T4 é o *aumento da taxa de metabolismo basal do organismo* em atendimento às demandas diárias. O metabolismo basal delimita o consumo global de O_2 e a produção de calor em condições de repouso. Assim, esses hormônios aumentam o consumo de O_2 pelos tecidos,

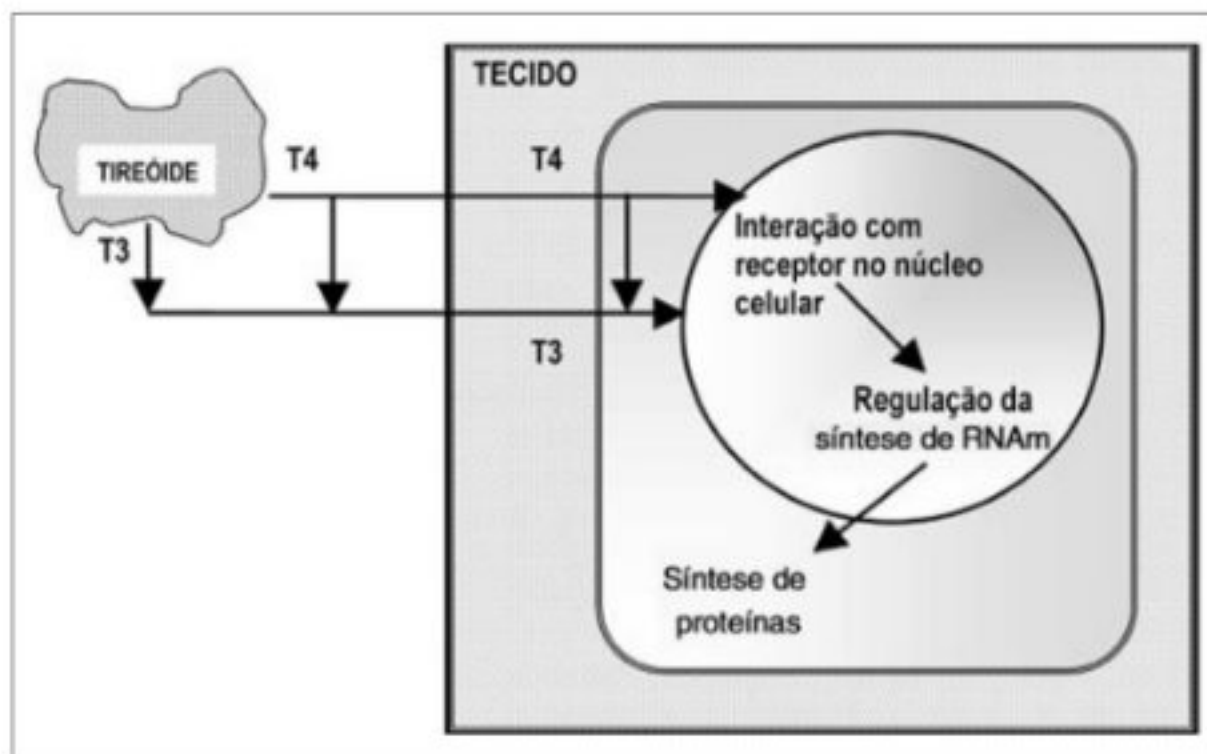


FIG. 16.6 Mecanismo de ação do T3.

com a elevação do metabolismo dos lipídios e carboidratos e a produção de calor pelo organismo. Isto faz com que esses hormônios sejam muito importantes na manutenção da temperatura corporal. Com relação às proteínas, estimulam tanto a síntese quanto o catabolismo. O metabolismo basal se acha aumentado de 40 a 60% no hipertireoidismo e caindo abaixo de 20% do normal no hipotireoidismo.

T3 e T4 têm como função final promover o *equilíbrio entre os dois aspectos do metabolismo: o catabolismo e o anabolismo*. À medida que aumenta a taxa catabólica em dado tecido, a sua taxa anabólica também pode aumentar, de forma a manter um balanço entre essas duas funções. Estimulam a lipogênese no fígado, tecido adiposo e glândulas mamárias ao mesmo tempo que promovem a lipólise nestes mesmos tecidos. São hormônios que ativam a absorção intestinal dos carboidratos e a gliconeogênese hepática, aumentando os níveis plasmáticos de glicose. Estimulam a secreção de insulina (hormônio que diminui os níveis plasmáticos de glicose) e a utilização da glicose nas células. Assim, os hormônios T3 e T4 têm ação sobre a glicemia (taxa de glicose no sangue), *colesterolemia* e o *nível de caroteno*. Eles potencializam a ação das catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina), o que explica muitas das ações nervosas e cardiovasculares. São essenciais para o desenvolvimento do sistema nervoso central, para o funcionamento dos músculos do coração, do aparelho digestivo, na produção de células sangüíneas, para a pele e outras glândulas endócrinas.

T3 e T4 estimulam a lipogênese no fígado e tecido adiposo, a absorção intestinal de carboidratos, a gliconeogênese hepática, a secreção de insulina e a utilização da glicose nas células.

T3 e T4 são hormônios que causam efeitos similares aos efeitos simpáticos em alguns órgãos e aos parassimpáticos em outros. No sistema cardiovascular, por exemplo, produzem reações tipicamente simpáticas: vasodilatação, aumento da frequência cardíaca e da força de contração do coração, por aumentarem a sensibilidade do miocárdio às catecolaminas, terminando por aumentar o volume sistólico, o débito cardíaco e a pressão arterial. No sistema digestivo, T3 e T4 geram reações tipicamente parassimpáticas, aumentando a motilidade digestiva, que decorre em quadro de diarreia em caso de hipertireoidismo. Estimulam também a síntese de citocinas e de outros hormônios.

São hormônios importantes no processo de desenvolvimento e diferenciação tecidual, sendo fundamentais na formação dos circuitos nervosos. São necessários para a transformação de caroteno em vitamina A no fígado, e como o GH e os hormônios sexuais, intervêm no crescimento e na maturação do esqueleto e dos outros tecidos, além de influenciarem o equilíbrio de cálcio e fósforo. Ainda estimulam a produção de GH, atuando ao nível gênico e ampliando a síntese dos receptores específicos para este hormônio.

Embora o T3 tenha ação indireta sobre o metabolismo ósseo, já que, como o GH, estimula a síntese de somatomedinas (fatores de crescimento), a presença de receptores nucleares nas células ósseas sugere uma ação direta desse hormônio sobre o osso, aumentando a proliferação e a diferenciação dessas células, bem como a síntese protéica, principalmente de colágeno. Dessa forma, agem nas células ósseas produtoras de colágeno e somatomedinas, além de estimularem a síntese de osteocalcina e a atividade da fosfatase alcalina, enzima mediadora da formação óssea.

O T3 também é importante na síntese do ACTH pela hipófise e atua nas funções gonadais. Tanto o aumento quanto a diminuição das taxas de T3 e T4 promovem distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise-gônada. No sexo feminino, podem ocorrer alterações do ciclo menstrual e, mais raramente, infertilidade.

DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

Como já sabemos, podem ocorrer dois tipos de anomalias envolvendo a função de uma glândula: a hipofunção e a hiperfunção, que no caso da tireóide são chamadas, respectivamente, de *hipotireoidismo* e *hipertireoidismo*. Essas duas condições podem resultar de alteração funcional em dois níveis fisiológicos diferentes: ao nível do eixo hipotálamo-hipofisário ou ao nível da própria tireóide. Dessa forma, podemos falar em hipotireoidismo primário ou secundário, o mesmo podendo se fazer para o hipertireoidismo. A taxa de doença tireoidiana é de cerca de 5% na população geral, (mais de 200 milhões de pessoas), sendo mais freqüente no sexo feminino.

Hipotireoidismo

Este termo é referente à *hipofunção da glândula tireóide* e o hipotireoidismo pode ser primário ou secundário. No primário, a dosagem de T4 e TSH no sangue vai mostrar diminuição da taxa de T4 e aumento da de TSH, indicando que a hipófise está respondendo ao baixo nível plasmático de T4. Já no hipotireoidismo secundário, a dosagem hormonal dá como resultado T4 e TSH baixos.

As alterações da tireóide que podem causar hipotireoidismo primário são: atrofia tireoidiana, tireoidite de Hashimoto (ambas de origem auto-imune), alterações da glândula por terapêutica hormonal, tratamentos por iodo radioativo e cirurgia com retirada da glândula. O hipotireoidismo primário é mais comum do que o secundário, sendo a **tireoidite de Hashimoto** a sua causa mais freqüente. Esta doença resulta de uma inflamação crônica da tireóide, de origem auto-imune, na qual o organismo do indivíduo produz anticorpos que atacam a própria tireóide, podendo ser de origem congênita. A tireóide também pode ser acometida por enfermidades correlacionadas com o meio ambiente: consumo excessivo de fluoretos, deficiência de iodo, vitaminas e desnutrição.

As principais causas de hipotireoidismo primário são: atrofia tireoidiana, tireoidite de Hashimoto e alterações da glândula por tratamentos hormonais, com iodo radioativo ou cirúrgicos.

A deficiência dos hormônios tireoidianos foliculares reduz o metabolismo geral e afeta diretamente o recrutamento, a diferenciação, a maturação e o metabolismo das células responsáveis pela aposição, mineralização e reabsorção óssea. Como já conhecido, T3 e T4 estimulam a síntese do GH e, no caso de hipotireoidismo, há redução da concentração plasmática de GH.

Devido à sua importância para o desenvolvimento do sistema nervoso, crianças com deficiência hormonal tireoidiana apresentam retardo mental. Quando essa deficiência tireoidiana é profunda, a criança nasce com um quadro generalizado de deficiência mental, deficiência no crescimento e inúmeros outros sinais. A esta síndrome dá-se o nome de **cretinismo**.

A seguir, são enumerados os sinais e sintomas que podem ser observados no hipotireoidismo.

- Intolerância ao frio;
- Diminuição do vigor, aumento do peso e cansaço crônico;
- Voz grossa e áspera, arrastada;
- Face típica (aspecto inchado, especialmente ao redor dos olhos, palidez, cor amarelada pela hiper胡萝卜素emia e mancha roxa na bochecha);
- Pele fria e seca com infiltração mixedematosa (edema generalizado de origem tireoidiana), cabelos e pêlos secos, frágeis e quebradiços;
- Diminuição do nível emocional e diminuição da memória e da atenção, ainda que a inteligência se conserve;
- Debilidade muscular, mioedemas, câimbras e parestesias;
- Digestão lenta e constipação intestinal;
- Dificuldade de engravidar;
- Anemia e colesterol elevado;
- Bócio (crescimento visível da tireóide).

Hipertireoidismo

É referente à *hiperfunção da glândula tireóide*. Como o hipotireoidismo, o hipertireoidismo pode ser primário ou secundário. No primário, a dosagem de T4 e TSH no sangue vai mostrar: aumento da taxa de T4 e diminuição da de TSH. Esta diminuição reflete resposta hipofisária reduzida pelo alto nível plasmático de T4. São causas comuns de hipertireoidismo primário: doença de Graves (pode ter origem auto-imune por estresse), doença de Basedow (bócio difuso tóxico), adenoma tóxico (hiperfuncionamento primário da glândula); e tireoidite subaguda (freqüentemente de origem viral). No

hipertireoidismo secundário, a dosagem hormonal vai dar como resultado altas taxas de T4 e TSH.

As principais causas de hipertireoidismo primário são: doença de Graves, doença de Basedow, adenoma tóxico e tireoidite subaguda.

O excesso de hormônios tireoidianos aumenta o metabolismo geral e afeta várias funções orgânicas. Os sinais e sintomas de hipertireoidismo são enumerados a seguir.

- Emagrecimento, debilidade muscular e propensão à fadiga;
- Pele quente e úmida;
- Nervosismo, hiperexcitabilidade nervosa e tremores das extremidades;
- Taquicardia e arritmia cardíaca;
- Diarréias e outros distúrbios gastrointestinais;
- Exoftalmia e sinais oculares (retração das pálpebras, aumento da fenda palpebral, assinergia oculopalpebral, olhar vivo e proptose).

A exoftalmia se deve ao aumento da massa dos tecidos retroculares (tecido conjuntivo e gordura), pelo aumento do TSH. Também pode ocorrer hipertrofia dos músculos extrínsecos do olho.

O hipertireoidismo também altera o metabolismo mineral e conduz à hiperfosfatemia, que advém da ação de T3 e T4 na absorção intestinal do fósforo e da ação dos hormônios tireoidianos no cotransporte P/Na⁺ nos rins, proporcionando aumento da reabsorção de fósforo. Nessa condição patológica, há estímulo tanto da formação quanto da reabsorção ósseas, mas a diminuição da massa óssea advém da supremacia do processo catabólico frente ao anabólico.

DOENÇA TIREOIDIANA E PSIQUISMO

Devido à sua importante ação sobre as funções nervosas, é fácil compreender a influência da tireóide no comportamento humano. Patologias primárias da tireóide, como, por exemplo, as tireoidites acabam por produzir uma rica sintomatologia afetiva. Alterações de tireóide junto com alterações comportamentais e surgimento de transtorno psiquiátrico são muito comuns.

O hipotireoidismo de intensidade média induz sintomas típicos de um quadro depressivo, encontrando-se lentificação da fala, diminuição do rendimento intelectual, fadiga, diminuição do apetite e apatia. No hipotireoidismo grave pode ser observado estado de melancolia intensa e estupor que, em indivíduos idosos, podem sugerir demência senil. Em uma forma mais grave é encontrado um quadro que é chamado de **loucura mixedematosa**, que inclui sintomas psicóticos, tais como delírios, alucinações e confusão mental.

No hipertireoidismo moderado, é observado um aumento das funções psíquicas com sintomas típicos de ansiedade, com

queixas de insônia e fadiga, embora haja também um quadro depressivo. No hipertireoidismo grave, também ocorrem quadros com sintomas psicóticos. Em pessoas idosas, além de ansiedade, o quadro inclui instabilidade do humor e apatia.

AS PARATIREÓIDES E O METABOLISMO DO CÁLCIO

Estudar a fisiologia das paratireóides implica o estudo do metabolismo do cálcio, pois estas glândulas são as responsáveis pela liberação de um dos hormônios reguladores das taxas deste íon nos líquidos extracelulares, bem como a do íon fosfato, que é o coadjuvante do cálcio em várias funções orgânicas, incluindo a mineralização da matriz óssea. O hormônio paratireoidiano é um fator associado com o desenvolvimento e fisiologia normal dos sistemas nervoso, cardiovascular, imune, reprodutivo e musculoesquelético.

Morfologia das Paratireóides

As glândulas paratireóides são, em condições normais, quatro massas distintas e diminutas situadas atrás dos lobos tireoidianos (Fig. 16.7), normalmente duas de cada lado da traquéia, localizadas dentro da cápsula tireoidiana. A disposição das glândulas varia de pessoa para pessoa, podendo ocorrer localizações ectópicas: dentro do tórax, no mediastino, junto ao timo. Em geral, cada uma delas mede de 4 a 5 mm e pesa em torno de 4 a 5 mg, sendo envolvida por sua própria

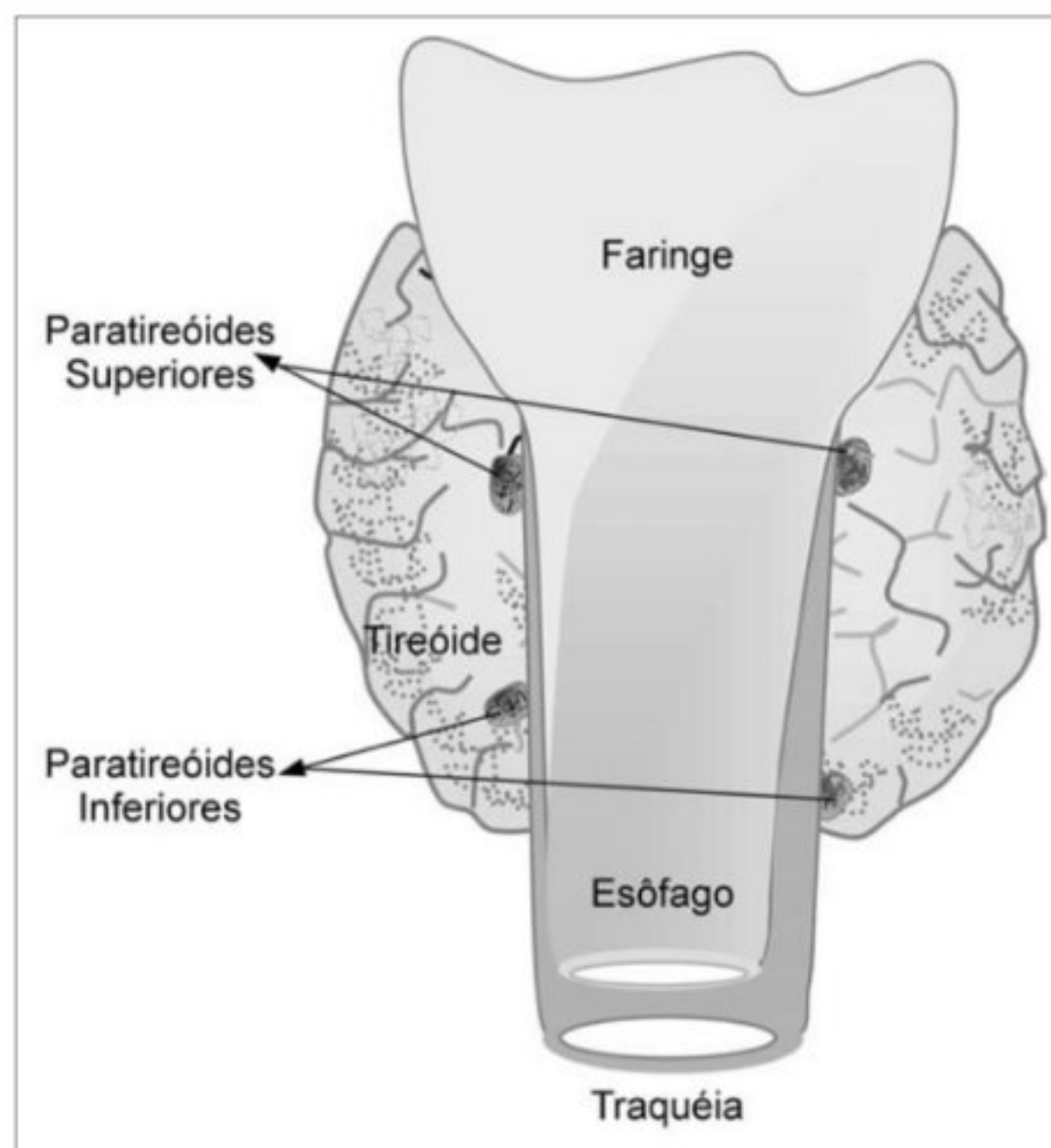


FIG. 16.7 As quatro glândulas paratireóides nas superfícies posteriores dos dois lobos tireoidianos.

cápsula, da qual se projetam feixes de tecido conjuntivo que dividem o interior em lóbulos.

Há dois tipos de células nessas glândulas, as células principais (ou eosinófilas) e as células oxifílicas, que são sustentadas por uma matriz de tecido conjuntivo reticular e adiposo. As células principais são menores e secretam o PTH. As células oxifílicas são maiores e de função ainda desconhecida. As paratireóides desenvolvem-se do terceiro e do quarto par de bolsas faríngeas embrionárias. As células oxifílicas aparecem apenas por volta dos sete anos de idade.

Paratormônio

O PTH é uma proteína pequena (peso molecular de cerca de 9.500 Da), contendo 84 resíduos de aminoácidos, que tem como função primária a regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo no corpo, regulando a concentração de Ca^{++} no sangue (calcemia) e nos espaços intercelulares. Este controle é feito através, basicamente, de três importantes mecanismos: (1) *estimulação da atividade osteolítica* (destruidora do cristal de hidroxiapatita do osso) dos osteoclastos e liberação dos sais de cálcio dos ossos para o sangue; (2) *aumento das absorções renal e intestinal de cálcio*; (3) *aumento da absorção de vitamina D*. Esses efeitos produzem um incremento rápido da quantidade de cálcio no sangue.

A regulação da secreção das paratireóides é feita por mecanismo de *feedback* negativo controlado pelo nível plasmático de cálcio. Nas membranas das células das paratireóides há receptores sensíveis à variação da concentração de cálcio no líquido intersticial.

O paratormônio ou PTH é o hormônio produzido pelas paratireóides e regula a concentração do cálcio iônico nos líquidos extracelulares.

O PTH também influencia a concentração sanguínea de fósforo, aumentando a excreção renal deste íon pela diminuição da sua absorção nos túbulos renais. Para melhor compreender a função deste hormônio é importante o conhecimento de alguns aspectos do metabolismo do íon cálcio, que serão apresentados a seguir.

METABOLISMO DO CÁLCIO

Encontramos cerca de 1.200 g de cálcio no corpo humano adulto. No mínimo 99% desta quantidade compõem os ossos e o restante se encontra dissolvido no sangue e no líquido intersticial. Embora muito pequena, a fração de cálcio dissolvida é extremamente importante para a fisiologia do organismo. Pelo menos metade da quantidade do cálcio plasmático se apresenta como íon e a outra metade fica associada às proteínas plasmáticas, sendo a concentração total normal do cálcio de 2,4 mM e a de cálcio iônico (Ca^{++}) de 1,2 mM. É este último que vai participar das reações químicas do organismo.

Cerca de 99% do cálcio corporal estão nos ossos e pelo menos metade do cálcio do plasma está sob a forma iônica, e a outra metade, associada às proteínas plasmáticas.

Funções dos Íons Cálcio

O íon cálcio tem inúmeras funções no organismo vivo. Dentre as mais importantes podemos citar: a regulação da excitabilidade da membrana das células excitáveis (neurônios e células musculares) e efeitos sobre a coagulação sanguínea, além de sua importância para a constituição óssea.

Efeito do Ca^{++} sobre as Membranas Celulares. Nos animais unicelulares, o Ca^{++} reduz a permeabilidade e aumenta a resistência das membranas, sendo que, na sua ausência, as membranas se tornam muito friáveis. Nas células de mamíferos, o íon cálcio é essencial para todas as funções, pois tem um papel fundamental em muitas reações intracelulares, já que atua como *ativador de muitas enzimas* e controla a *permeabilidade das membranas celulares*.

A concentração extracelular de Ca^{++} , que se reflete na calcemia, influencia diretamente a excitabilidade da membrana. A diminuição dessa concentração aumenta a permeabilidade das membranas ao íon sódio, provocando uma despolarização parcial, que aumenta a excitabilidade da membrana à estimulação, isto é, diminui o seu limiar para disparo de potenciais de ação.

A diminuição da concentração extracelular do íon cálcio aumenta a permeabilidade da membrana ao sódio e aumenta a excitabilidade nervosa.

Por outro lado, um grande aumento da concentração extracelular de Ca^{++} diminui a permeabilidade da membrana. Isto, em especial, provoca uma diminuição no limiar de excitação das células nervosas, deprimindo a atividade nervosa.

O aumento da concentração extracelular do íon cálcio diminui a permeabilidade da membrana ao sódio e deprime a atividade nervosa.

Efeito do Ca^{++} sobre a Contração Muscular. Já que a variação da concentração plasmática de Ca^{++} altera a transmissão nervosa, um efeito importante dessa alteração vai ser observado sobre os músculos. Além disso, o Ca^{++} é responsável pelo processo contrátil da fibra muscular. Quando o impulso nervoso se propaga pelo músculo, pequena quantidade de Ca^{++} é liberada para o sarcoplasma, com parte desses íons vindo do retículo sarcoplasmático e outra parte vindo do líquido extracelular, através das paredes dos túbulos T. Quando a quantidade de Ca^{++} disponível no líquido extracelular é muito pequena, a intensidade da contração fica reduzida, enquanto um excesso de Ca^{++} no líquido extracelular provoca um exagero da contração.

No caso do músculo esquelético, uma diminuição importante da concentração de Ca^{++} pode produzir espasmos intensos e gerar uma condição denominada *tetania hipocalcêmica*. A *tetania* é um quadro de forte contração muscular resultante de intensa descarga nervosa sobre o músculo. A *tetania* causada pela *hipocalcemia* é o resultado de um aumento significativo da permeabilidade da membrana nervosa aos íons sódio, gerando potenciais de ação repetitivos.

No caso do músculo cardíaco, a diminuição da calcemia reduz a sístole cardíaca (fase de contração das cavidades cardíacas), ficando a diástole (fase de relaxamento) aumentada. Ao contrário, a elevação da calcemia provoca uma contração excessiva do coração na sístole, aumentando a força sistólica, enquanto diminui o relaxamento diastólico.

A elevação da calcemia diminui a força sistólica do coração e causa uma dilatação diastólica excessiva, enquanto a diminuição da calcemia aumenta essa força e provoca um relaxamento diastólico insatisfatório.

Efeito do Ca^{++} sobre a Coagulação do Sangue. O cálcio participa da maior parte das reações químicas do processo de coagulação como ativador enzimático. Porém, distúrbios importantes da coagulação só são observados em casos de grandes alterações na calcemia.

Efeito do Ca^{++} sobre a Mineralização dos Ossos. No osso, o cálcio fica combinado ao fosfato e a outros íons, para formar a hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, que é o principal sal do osso (pelo menos 99% de todo o cálcio se encontra sob esta forma). A hidroxiapatita tem a dureza do mármore e confere ao osso resistência à compressão. O osso também contém um grande número de *fibras colágenas* muito fortes que dão *resistência tensional* ao mesmo.

Metabolismo do Cálcio e a Formação do Osso

O osso é um tecido conjuntivo especializado, formado por células e um material intercelular calcificado, a matriz óssea. A *matriz óssea* possui constituintes inorgânicos e orgânicos. A parte orgânica é constituída de fibras e de substância fundamental. As fibras são principalmente *colágenas tipo I*. A substância fundamental é rica em proteoglicanas, estando também presentes glicoproteínas. As células do osso incluem as *células osteogênicas*, os **osteoblastos**, os **osteócitos** e os **osteoclastos**. Essa matriz extracelular calcificada aprisiona as células produtoras das membranas da própria matriz. As **células osteogênicas** são células germinativas que se diferenciam em osteoblastos.

Embora seja a substância mais dura do corpo, o osso é um tecido dinâmico, que muda constantemente de forma, dependendo da força aplicada sobre sua superfície. **Pressão** sobre o osso leva à sua reabsorção, enquanto a **tração** aplicada a ele causa o desenvolvimento de “osso novo” (remodelagem ou reconstrução óssea).

Os **osteoblastos** são as células produtoras da parte orgânica (colágeno e proteoglicanas) da matriz óssea, sendo as responsáveis pela formação dessa matriz. Dispõem-se sempre na superfície óssea, lado a lado, num arranjo que lembra um epitélio simples.

Os osteoblastos produzem a matéria orgânica (colágeno e proteoglicanas) da matriz óssea, enquanto os osteoclastos reabsorvem ou digerem a matriz óssea.

Os **osteócitos** são, na realidade, osteoblastos maduros, que se localizam nas lacunas da matriz óssea calcificada. A partir dessas lacunas, se formam estreitos canais, os *canalículos ósseos*, que se estendem por todas as direções do osso. Esses canalículos contêm nutrientes e metabólitos que nutrem os osteócitos. Os citoplasmas dessas células se ramificam, formando prolongamentos citoplasmáticos que se estendem pelos *canalículos*. Os prolongamentos de um osteócito se interligam com os prolongamentos de outros osteócitos vizinhos, formando uma rede de osteócitos que se comunicam, pois estabelecem junções comunicantes, que permitem trânsito iônico e de moléculas pequenas.

Os **osteoclastos**, células gigantes multinucleadas originadas de precursores da medula óssea fundidos, são responsáveis pela reabsorção e remodelação ósseas. São células gigantes relacionadas com a reabsorção (ou digestão) do osso e, portanto, participam dos processos de remodelagem dos ossos. Ocupam depressões rasas, chamadas lacunas de Howship, que caracterizam regiões de reabsorção óssea.

Os osteoclastos e os osteoblastos remodelam os ossos promovendo, respectivamente, a reabsorção e a reposição de osso novo.

A reabsorção do osso envolve a secreção de enzimas e outras substâncias que digerem a matriz protéica e dissolvem os sais do osso nos líquidos circundantes. Assim, como resultado da *atividade osteoclástica*, tanto o cálcio como o fosfato são liberados para o líquido extracelular, resultando na decomposição do osso.

O osso é a estrutura básica de sustentação e proteção dos órgãos do corpo, incluindo o cérebro e a medula, e das estruturas no interior da cavidade torácica, principalmente os pulmões e o coração. Além de ser um reservatório para muitos minerais do corpo, possui uma cavidade central, a *cavidade medular*, ocupada por tecido especial, a *medula óssea*, que é um tecido hematopoiético, isto é, produtor de células sanguíneas.

A porção inorgânica do osso (cerca de 65% de seu peso seco) é constituída, principalmente, de cálcio e fósforo, junto com outros componentes, incluindo bicarbonato, citrato, magnésio, sódio e potássio. O cálcio e o fósforo existem, basicamente, na forma de *cristais de hidroxiapatita*. Esses cristais se arrumam num padrão organizado ao longo de fibras de co-

lágênio tipo I. A força e a dureza do osso estão relacionadas com a associação dos cristais de hidroxiapatita com o colágeno. Se desmineralizado, o osso ainda mantém sua forma original, mas se torna flexível. Se ele perde a parte orgânica, o osso também mantém sua forma, mas se torna extremamente quebradiço, fraturando com facilidade.

A reabsorção do osso devido à atividade osteoclástica é contínua, ocorrendo no interior dos canalículos. Mas esse processo é compensado pela deposição osteoblástica de “osso novo”, devido à síntese contínua, feita pelos osteoblastos, de material orgânico da matriz óssea. Na verdade, o “osso novo” é, geralmente, depositado na face oposta da mesma cavidade.

A resistência do osso depende da intensidade relativa dos processos de reabsorção e deposição óssea. Se a intensidade da atividade osteoblástica for maior do que a da atividade osteoclástica, o osso ficará com sua resistência aumentada. Isso acontece nos atletas que têm seus ossos submetidos a altas cargas. Por outro lado, quando os ossos não estão em uso, a atividade osteoclástica torna-se maior do que a atividade osteoblástica, fazendo com que os ossos fiquem enfraquecidos.

A constante renovação de osso é importante para a manutenção da resistência do mesmo, pois o material orgânico (fibras colágenas e outras proteínas) está sempre sendo repostado e fibras novas substituindo fibras velhas. De fato, os processos de reabsorção e redeposição de osso vão se lenticificando à medida que a idade da pessoa avança, ficando os ossos mais frágeis na velhice.

O PTH E A CALCEMIA

O PTH *aumenta a calcemia* (concentração do íon cálcio no sangue) por dois mecanismos básicos e distintos, um de ação rápida e outro de longo prazo (Fig. 16.8). O mecanismo de curto prazo se vale da capacidade do PTH de promover a reabsorção de cálcio do osso. O mecanismo de longo prazo depende da capacidade do PTH de aumentar a absorção de cálcio em nível intestinal e a reabsorção deste íon em nível renal.

Após a reabsorção de Ca^{++} do osso, o PTH estimula a membrana osteocítica a transportar o íon cálcio, por processo ativo, para fora do líquido do osso, passando-o para os capilares sanguíneos. Dentro de 15 a 30 minutos já pode ser constatado o aumento da concentração sanguínea dos íons cálcio; dentro de duas a três horas, esse efeito inicial do PTH para aumentar a concentração do íon cálcio atinge seu máximo.

O PTH *aumenta a calcemia por um mecanismo de ação rápida que se baseia na reabsorção de cálcio do osso.*

A absorção intestinal e a reabsorção renal de Ca^{++} são mecanismos que envolvem primariamente a ativação da **vitamina D**, que tem efeito direto sobre o metabolismo ósseo e sobre a calcemia. A 1,25-diidroxivitamina D3 (1,25 diidrocoleciferol) é o metabólito fisiologicamente ativo da vitamina D, que favorece a absorção do cálcio em nível intestinal.

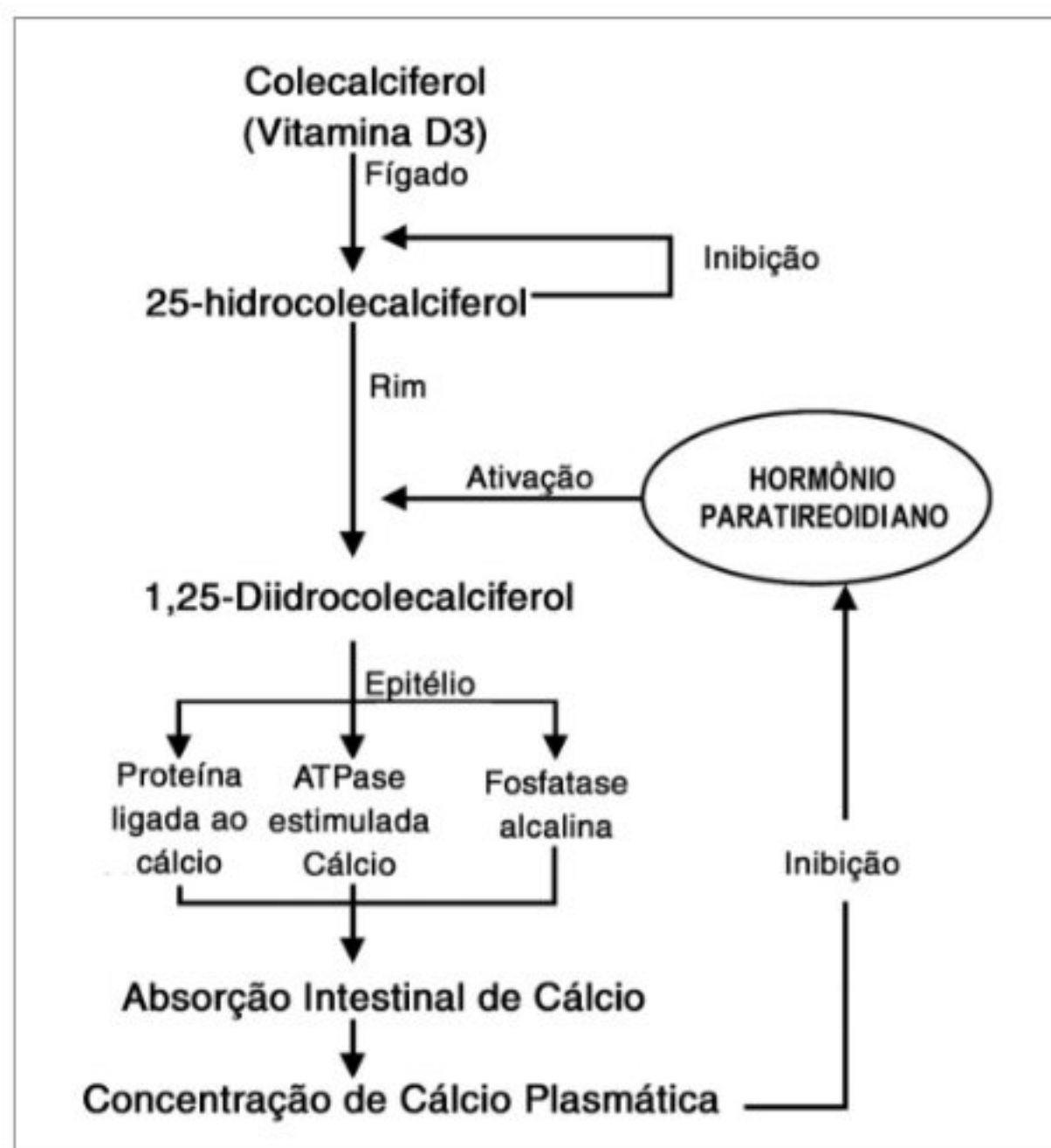


FIG. 16.8 Esquema mostrando o controle da calcemia pelo PTH.

O PTH *aumenta a intensidade da absorção de cálcio pelo intestino*, principalmente por ele ser essencial para a ativação da função absorptiva da vitamina D, pois a forma ativa desta vitamina é que promove essa absorção e, ao mesmo tempo, *diminui a excreção de cálcio pelos rins*, pela estimulação da reabsorção de cálcio pelos túbulos renais. Entretanto, essa reciclagem diária do cálcio pelo intestino e pelos rins envolve apenas 1 g de cálcio, sendo um mecanismo bem lento. Contudo, é o mecanismo que determina o equilíbrio de longo prazo entre a ingestão e a eliminação de cálcio e termina por fazer um balanço do cálcio corporal. Na ausência da vitamina D, o osso recém-formado não consegue depositar as quantidades normais dos cristais de hidroxiapatita, de modo que o osso fica mole e toma várias formas contorcidas, uma condição chamada de **raquitismo**.

O PTH também tem um efeito especial sobre o *metabolismo do fósforo*, pois enquanto provoca reabsorção do cálcio pelo rim aumenta a excreção dos íons fósforo. Assim, o PTH aumenta a concentração dos íons cálcio nos líquidos corporais, ao mesmo tempo que tende a diminuir a concentração de fósforo.

O PTH *a longo prazo aumenta a calcemia por ativação da vitamina D, que estimula a absorção de cálcio pelo intestino e a reabsorção pelos rins.*

Hormônios que Controlam o Metabolismo Ósseo

O metabolismo ósseo está intimamente relacionado com a regulação da calcemia, que é realizada por dois hormônios

distintos: o **PTH** e a **calcitonina**, sendo o PTH, de longe, o fator mais importante. Porém, há outros hormônios que influenciam o metabolismo do cálcio, devido aos seus efeitos importantes sobre a formação e reabsorção ósseas; são eles: os hormônios sexuais, os tireoidianos e os glicocorticóides.

A **calcitonina** é um hormônio secretado pelas células parafoliculares ou células C da glândula tireóide e age inversamente ao PTH sobre a concentração dos íons cálcio. A regulação da liberação da calcitonina pelas células C é feita exclusivamente pelo nível de cálcio no sangue, sendo independente das funções da tireóide, paratireóides e hipófise. *A calcitonina é liberada quando a concentração de cálcio no sangue está relativamente alta.* Esse hormônio vai promover a transferência do cálcio para os ossos, favorecendo a calcificação dos mesmos.

Os hormônios sexuais influenciam de forma importante a formação e a reabsorção óssea. Na puberdade, são os principais responsáveis pelo fechamento do crescimento ósseo, devido ao efeito que têm sobre a mineralização das cartilagens epifisárias. O **estrogênio**, um dos hormônios sexuais femininos, apresenta dois tipos de ação sobre o metabolismo ósseo, uma direta e outra indireta. Como ação direta, liga-se aos seus receptores, tanto nos osteoclastos, diminuindo a reabsorção, quanto nos osteoblastos, aumentando a formação óssea. Na ação indireta, ele aumenta a liberação de calcitonina pela célula C da tireóide; aumenta o paratormônio; aumenta a diidroxilação da vitamina em nível renal; aumenta a reabsorção de cálcio pelo intestino; prolonga o intervalo de remodelação óssea. A **progesterona**, o outro hormônio feminino, é uma classe de hormônios importantes na manutenção da massa óssea. Influenciam o metabolismo ósseo, agindo diretamente nos osteoblastos. Indiretamente inibem os efeitos dos glicocorticóides, que aumentam a reabsorção óssea. A **testosterona**, o hormônio sexual masculino, tem efeito sobre o metabolismo ósseo tão notável quanto aquele exercido pelos hormônios femininos.

Os **hormônios tireoidianos** são importantes no metabolismo ósseo, já que controlam o metabolismo basal. É conhecido que o hipertireoidismo está associado com o aumento da reabsorção óssea, reduzindo a ativação da vitamina D em nível renal e diminuindo a absorção de cálcio pelo intestino. Os **glicocorticóides**, da supra-renal, em concentrações elevadas, aumentam a reabsorção óssea, porém em concentrações fisiológicas auxiliam o crescimento ósseo.

ANORMALIDADES DA SECREÇÃO DO PTH

Hiperparatireoidismo

A hipersecreção de PTH pode ser causada por formação tumoral das glândulas paratireóides. A secreção muito aumentada do hormônio paratireoidiano vai resultar em um desenvolvimento exagerado dos osteoclastos, causando uma reabsorção óssea exagerada, que torna os ossos enfraquecidos, muito sujeitos a fratura. Na verdade, a maior parte das pessoas hiperparatireoidianas só toma conhecimento de sua doença quando da quebra de um de seus ossos.

Outro efeito da hipersecreção de PTH é o aumento da concentração do íon cálcio nos líquidos corporais. Mas efeitos maléficos devido ao aumento da concentração dos íons cálcio no sangue são raros; é necessário que esse aumento seja grande. Em caso extremo, que é raro, pode haver a precipitação do fosfato de cálcio em tecidos corporais que não o ósseo, como, por exemplo, nos pulmões, nos músculos e no coração. Essa precipitação pode causar a morte em poucos dias.

A hipersecreção do PTH promove um aumento exagerado da atividade osteoclástica, causando o aparecimento de osteoporose.

Hipoparatireoidismo

É uma doença que causa diminuição do nível de cálcio no sangue, em função da insuficiência de PTH. A diminuição da concentração do íon cálcio pode chegar a valores tão baixos que a tetania ocorre dentro de três dias e, a não ser que a pessoa seja tratada imediatamente, morre em muito pouco tempo. A perda das quatro glândulas paratireóides, o que, por vezes, ocorre acidentalmente, durante a remoção da tireóide em um tratamento cirúrgico desta glândula, poderá causar a **tetania hipoparatireoidiana**, letal em poucos dias. Entretanto, a administração do PTH ou de grandes doses de determinados compostos de vitamina D pode mobilizar quantidade suficiente de cálcio dos ossos para restabelecer o funcionamento normal, em poucas horas.

A hipossecreção do PTH diminui a atividade osteoclástica e a osteoporose. A perda das paratireóides causa tetania severa, que pode ser fatal.

O hipoparatireoidismo afeta tanto homens quanto mulheres e é mais comum em crianças abaixo dos 16 anos e adultos com mais de 40 anos. Nem sempre é possível saber a causa específica da doença, que pode ocorrer como uma doença separada ou em associação com doenças de outras glândulas endócrinas, tais como a tireóide, ovários ou glândulas supra-renais. Pode também decorrer da remoção cirúrgica das paratireóides, ou ainda ser herdada geneticamente (genes recessivos).

Os sintomas que caracterizam o hipoparatireoidismo são: fraqueza, câimbras musculares, sensações anormais, tais como formigamento e dormência nas mãos, ansiedade e nervosismo excessivo, perda de memória, dores de cabeça e um incontável movimento muscular do pulso e pés. Podem ocorrer, também, espasmos dos músculos faciais, malformação dos dentes e unhas, mais raramente anemia, secura e aspereza da pele, perda de cabelo, sobrancelha delgada, vitiligo (perda de pigmentação da pele) e depressão. Nos casos de hipoparatireoidismo por fatores hereditários, não há, em geral, risco de tetania, mas pode ocorrer uma redução crônica da atividade osteoclástica nos ossos, resultando em ossos frágeis. Com a atividade osteoclástica diminuída, diminui a renovação do osso e a matriz protéica torna-se envelhecida e quebradiça.

Glândula Supra-renal

As supra-renais, também chamadas de adrenais, são glândulas endócrinas essenciais à vida. A remoção completa do córtex supra-renal é fatal. Nos mamíferos, a supra-renal é constituída de duas partes funcionais distintas, que diferem de origem embriológica, estrutura e função: o córtex e a medula. O **córtex** da supra-renal é a camada superficial e representa 80 a 90% da glândula. Deriva do mesoderma e produz hormônios esteróides, que regulam o metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas, lipídios e o equilíbrio hidroeletrolítico. A **medula** da supra-renal, como o nome está dizendo, forma o centro da glândula, representa 10 a 20% desta e se origina do ectoderma, de células neuroectodérmicas da crista neural que migram e invadem o córtex da glândula por volta da sétima semana gestacional e se deslocam para o centro da glândula em formação, durante o período da gestação e imediatamente após o nascimento.

A proposta deste capítulo é discutir a respeito dos hormônios secretados pela supra-renal, suas funções e as consequências típicas das disfunções desta glândula. Inicialmente, serão introduzidos alguns dados morfológicos da mesma, procurando mostrar algumas diferenças que justificam os variados processos de regulação das suas funções, para depois entrar no estudo de sua fisiologia e de algumas anormalidades secretórias da glândula.

MORFOLOGIA DA GLÂNDULA

As duas supra-renais estão situadas no retroperitônio, sobre os pólos superiores dos rins (Fig. 17.1). Cada glândula tem comprimento de cerca de 5 cm e espessura em torno de 1 cm. São glândulas profusamente irrigadas, sendo que o sangue chega pelo córtex, penetra em uma rede de sinusóides e é drenado para veias medulares.

O tecido da medula da supra-renal é formado por cordões e agregados celulares que entram em íntima relação com as vênulas que drenam o córtex supra-renal. Suas células principais são chamadas de **células cromafínicas**, por terem grande afinidade com corantes de cromo, e secretam as catecolaminas epinefrina (ou adrenalina) e norepinefrina (ou noradrenalina), em resposta aos estímulos simpáticos e, por conseguinte, desempenham papel muito importante nas funções do sistema simpático. Na realidade, essas células são

neurônios modificados, derivados do sistema nervoso simpático, e apresentam muitos grânulos contendo catecolaminas, ATP, proteínas e lipídios, além de β -endorfinas, cromogranina e peptídeos do tipo pró-opiomelanocortina.

O córtex se diferencia na oitava semana de vida intra-uterina, apresentando duas zonas distintas: o neocórtex periférico e o córtex fetal. O primeiro é inativo, enquanto o segundo (maior parte do córtex) é muito ativo e produz esteróides durante toda a vida intra-uterina. Após o nascimen-

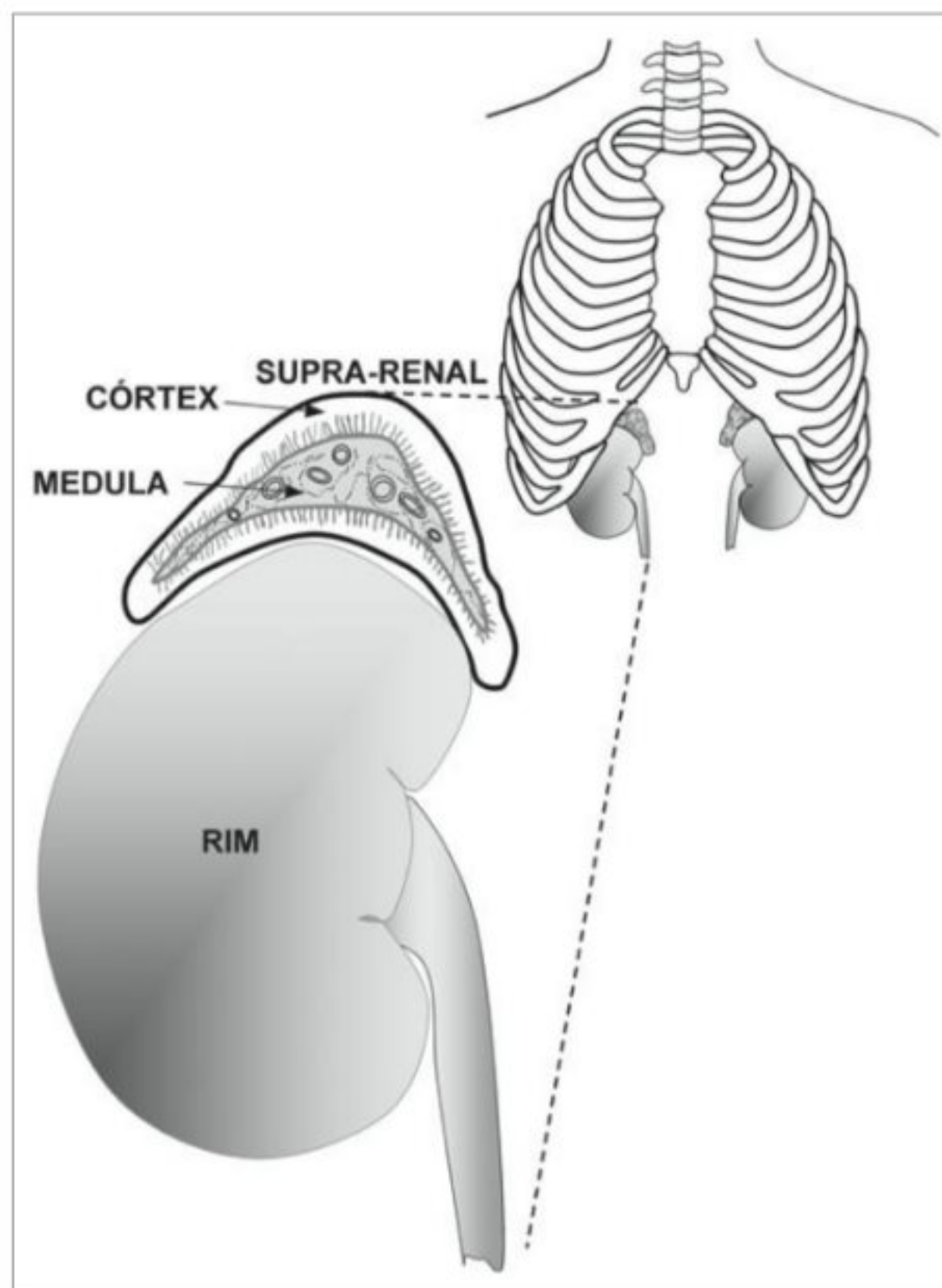


FIG. 17.1 Localização das glândulas supra-renais sobre os pólos renais. Detalhe mostrando corte frontal da glândula expondo seu córtex e medula.

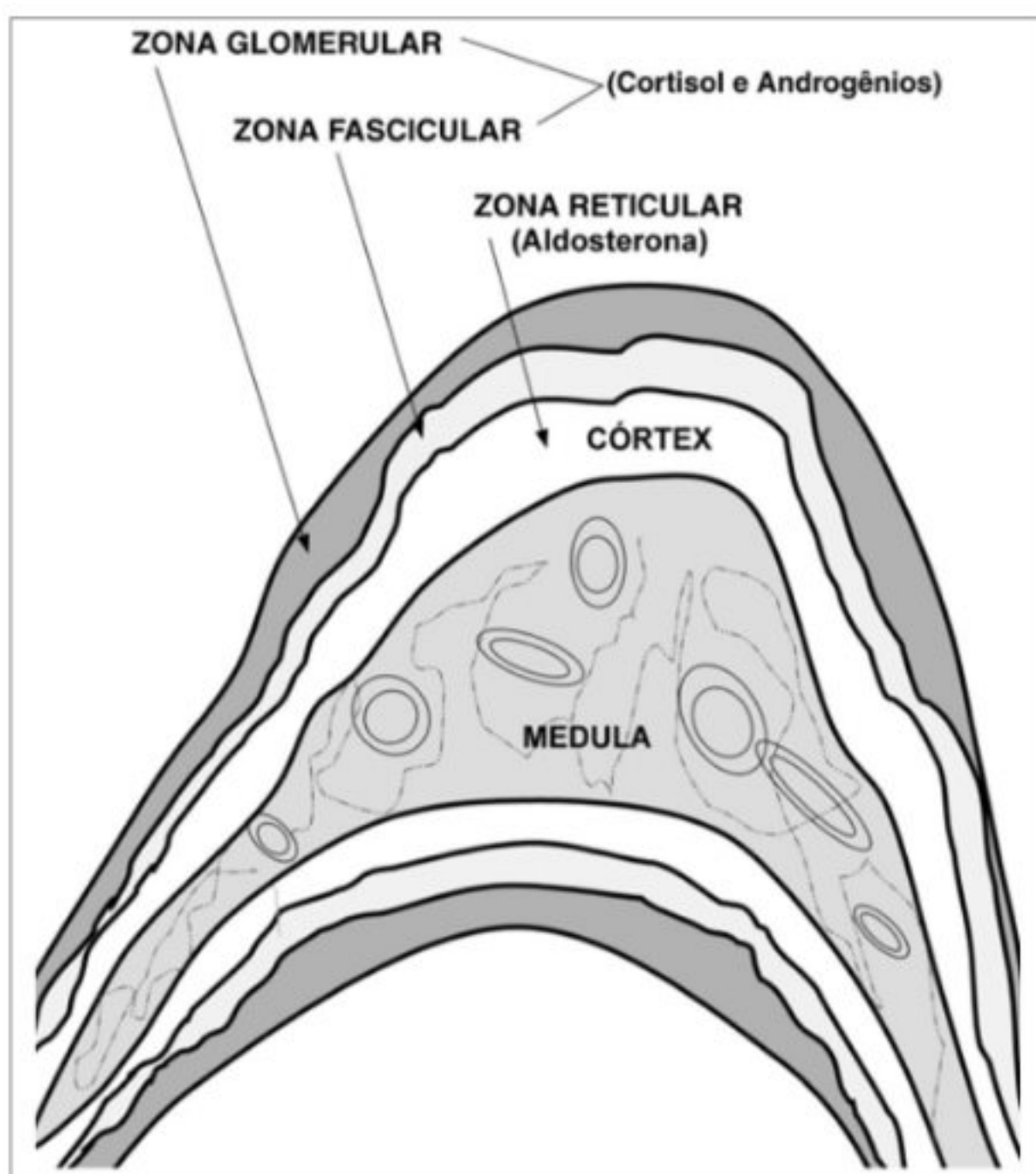


FIG. 17.2 Zonas constituintes do córtex da supra-renal: fascicular, reticular e glomerular e respectivos hormônios.

to, o córtex fetal sofre involução, se extinguindo no décimo segundo mês, enquanto o neocórtex periférico se diferencia nessa fase, transformando-se no córtex supra-renal típico do adulto, onde são distinguidas três zonas distintas: a *glomerular* ou externa, a *fascicular* ou média e a *reticular* ou interna (Fig. 17.2).

A *zona glomerular* contém células dispostas em cachos, com conteúdo lipídico variável e mitocôndrias cujas cristas se dispõem em forma tubular. A *zona fascicular* constitui a maior parte do córtex. Suas células se ordenam em colunas e estão cheias de gotas de lipídios (ésteres de colesterol), que dão o aspecto vacuolizado, sendo chamadas por isto de células claras. Na *zona reticular*, as células se dispõem irregularmente e são pobres em lipídios, sendo, por isto, chamadas de células compactas.

HORMÔNIOS DO CÓRTEX DA SUPRA-RENAL

Como mencionado anteriormente, todos os hormônios secretados pelo córtex da supra-renal são esteróides, sendo por isto, denominados **corticosteróides**. Consistem em modificações químicas do núcleo esteróide do colesterol, sendo sintetizados a partir desta molécula.

O colesterol é captado pelas células endócrinas a partir do plasma, por ação de receptores de LDL, que dispara o processo de *endocitose*. Dentro das células, o colesterol é esterificado e armazenado em vacúolos citoplasmáticos. Em

condições normais o colesterol plasmático é suficiente para atender às necessidades da glândula, mas em caso de um aumento importante na síntese hormonal, o colesterol armazenado no organismo, que é produzido a partir da coenzima A, é recrutado.

Glicocorticóides

A maior parte dos glicocorticóides (GC) é sintetizada por células das *zonas fasciculares* do córtex e menor quantidade provém da *zona reticular*. Os GC têm importante papel no controle do metabolismo das proteínas, gorduras e carboidratos. A maior parte (95%) dos GC é formada pelo **cortisol** ou **hidrocortisona** e, em menor quantidade, aparecem a **corticosterona** e a **cortisona**.

Os GC têm importante papel no controle do metabolismo das proteínas, gorduras e carboidratos, sendo o seu maior conteúdo (95%) de cortisol.

O **cortisol** é o principal GC humano. Entretanto, se a síntese do cortisol for bloqueada, a corticosterona é competente para garantir a atividade glicocorticóide, embora os efeitos do cortisol sejam superiores em quase todos os aspectos do metabolismo aos efeitos produzidos pela corticosterona. A atividade da cortisona depende da sua conversão em cortisol nos tecidos.

O cortisol é um hormônio indispensável à vida, sendo sua produção aumentada significativamente em situações de estresse.

Em situações normais, a secreção diária de cortisol em adultos varia entre 15 e 30 mg e a de corticosterona, entre 2 e 5 mg, sendo eles secretados logo que são formados. Os GC atuam sobre o metabolismo de carboidratos aumentando a glicemia, inibindo o consumo de glicose pelos tecidos periféricos e promovendo o depósito de glicogênio e a neoglicogênese no fígado a partir de aminoácidos. De uma forma geral, os GC têm um efeito global catabólico, ou antianabólico; porém, não são competentes para iniciar os processos, mas sim para mantê-los.

O cortisol amplia a ação de certos hormônios (p. ex., GH, tireoidianos) e interfere em diversos mecanismos intracelulares. Os GC também apresentam um pequeno efeito mineralocorticóide, podendo causar retenção de sódio, quando em concentração aumentada.

O efeito mais pronunciado do cortisol é a sua capacidade de aumentar a taxa de glicose sanguínea, mas também tem importante ação sobre o sistema cardiovascular, sistema nervoso, glândulas endócrinas, e sobre as respostas inflamatória e imunológica.

É bem conhecido que o cortisol é um hormônio de extrema importância durante o jejum prolongado; sem ele, nessa situação, não seria mobilizada a reserva lipídica e protéica necessária. De uma forma geral, o aumento do cortisol cau-

sa: (1) aumento na disponibilidade energética do organismo, com aumento da glicemia e das concentrações sanguíneas de aminoácidos e de ácidos graxos livres no plasma; (2) diminuição da síntese protéica; (3) aumento do catabolismo das proteínas; (4) alterações no balanço hidroeletrolítico (retenção de sódio e excreção aumentada de cálcio e fosfato); (5) no funcionamento neuromuscular; (6) na hemodinâmica circulatória; (7) na resposta autonômica; e (8) diminuição da resposta inflamatória e queda da imunidade.

O aumento da glicemia resulta da ativação da gliconeogênese hepática e dos efeitos sistêmicos do cortisol, tais como o aumento da disponibilidade plasmática de aminoácidos, o aumento da capacidade do transporte de tais moléculas até o fígado e o aumento das enzimas que as convertem em glicose. Esse aumento plasmático de aminoácidos se faz à custa do catabolismo protéico e da diminuição da síntese de proteínas em quase todos os tecidos, com exceção do fígado. O cortisol causa rápida mobilização de aminoácidos e ácidos graxos de suas reservas celulares, tornando-os disponíveis tanto para a produção de energia quanto para a síntese de outros compostos, incluindo certas proteínas.

O cortisol tem um papel fundamental no processo da vigília. O pico plasmático da concentração diária do cortisol ocorre pela manhã, ao despertar, e decai durante o dia, estando bem mais baixo no início da noite. Entretanto, nos indivíduos que dormem pouco ou sofrem de insônia, os níveis de cortisol se mantêm elevados durante o dia, o mesmo acontecendo com aqueles que têm sono leve. As diversas fases que compõem o sono de uma noite estão relacionadas com variações na secreção de cortisol.

Em taxas normais, os GC apresentam inúmeros benefícios fisiológicos, mas altas taxas de GC por períodos prolongados (como em caso de estresse) acabam por prejudicar as reservas protéicas corporais, particularmente no músculo, osso e conjuntivo. Interessante é que essa ação dos GC independe do nível de ingestão alimentar, porque os processos de síntese são inibidos. Por outro lado, por ser um hiperglicemiante, o cortisol aumenta a resistência à insulina, sendo um diabetogênico, pois pode gerar perda de glicose pela urina.

A maior parte do cortisol e da corticosterona circula no plasma unida a uma α_2 -globulina de alta especificidade, denominada **transcortina**, mas 15% se ligam à albumina e 5 a 10% circulam livremente. A transcortina é produzida no fígado por estimulação dos estrógenos.

Na gravidez, a taxa de produção de GC aumenta consideravelmente, mas como os estrógenos aumentam a quantidade do cortisol ligado à transcortina, não ocorrem sintomas de hipercortisolismo, uma vez que o hormônio ativo é aquele sob a forma livre no plasma e não o ligado a proteínas. Os glicocorticóides sintéticos, tais como a dexametasona, não se ligam a proteínas plasmáticas e devem a sua grande atividade biológica ao fato de circularem livres.

A maior parte dos GC é metabolizada no fígado, os metabólitos reduzidos são conjugados e excretados na urina,

como produtos glicuronados. A taxa de secreção de GC pode ser determinada pela dosagem urinária do metabólito 17-hidroxicorticóide, que corresponde a 50% da excreção diária de cortisol.

O cortisol, como qualquer hormônio esteróide, atravessa as membranas celulares e atua em receptores presentes no núcleo e citoplasma, receptores de GC tipo II, que pertencem à família dos receptores de esteróides e hormônios tireoidianos e estão presentes em quase todos os tecidos, mas a sua concentração varia com o tipo celular e com o grau de diferenciação da célula.

O cortisol se associa não covalentemente ao receptor e forma um complexo, que age induzindo ou reprimindo a transcrição gênica. A resposta genética varia de célula para célula.

Embora o receptor de GC possa se ligar a outros esteróides, os complexos hormônio-receptores gerados, nessa condição, não desencadeiam resposta gênica. Os GC provocam efeito de infra-regulação ou *down-regulation* do próprio receptor.

Mineralocorticóides

Os mineralocorticóides (MC) são sintetizados na **zona glomerulosa** e têm a função de manter o volume dos fluidos extracelulares e conservar o Na^+ plasmático. A **aldosterona** é o MC mais importante e age em nível renal, retendo o Na^+ e excretando K^+ . Os outros dois componentes dessa família são secretados em quantidades irrelevantes. São eles: a **desoxicorticosterona** (DOC), que tem ação semelhante à da aldosterona, porém 100 vezes menos potente, e a **18 hidroxidocorticosterona** (DOC), que retém sódio, mas não elimina K^+ .

A sequência inicial de reações que leva à produção de MC é semelhante à dos GC, havendo um desvio em dada etapa desta sequência (após a síntese de corticosterona), que leva à formação de aldosterona. A aldosterona é secretada logo após a sua formação, em uma taxa de 0,07 a 0,2 mg/dia. Quando secretados em níveis elevados, os mineralocorticóides produzem hipertensão arterial. Além desse efeito resultante das suas funções no equilíbrio hidrossalino, a aldosterona também pode causar aumento da pressão arterial por vasoconstrição, já que age diretamente sobre receptores próprios de células musculares arteriais.

A aldosterona promove o aumento da concentração de Na^+ plasmático e a perda de K^+ na urina.

Os receptores de MC não são, em geral, específicos para estes hormônios, mas respondem, sobretudo, aos MC. Tais receptores são chamados de receptores do tipo I de GC, porque respondem aos GC com afinidade dez vezes maior que os receptores do tipo II.

A aldosterona circula no plasma ligada a três proteínas: a uma globulina ligadora de aldosterona, à transcortina e à albumina. Em apenas uma passagem pelo fígado, 90% do hor-

mônio são depurados e metabolizados a tetra-hidroaldosterona, que é excretada na urina como um glicuronoconjugado, que pode ser dosado na urina.

A ação da aldosterona, como reguladora da concentração plasmática de Na^+ , começa pela sua fixação ao receptor de MC das membranas, principalmente de células dos túbulos renais (túbulos coletores e túbulos contornados distais), onde estimula a reabsorção ativa de sódio. A interação hormônio-receptor intensifica a abertura de canais de Na^+ nas paredes tubulares, que transferem o íon, a favor do gradiente eletroquímico, para o sangue dos capilares renais, enquanto transporta ativamente o K^+ para dentro dos túbulos, onde está sendo formada a urina. A eletronegatividade dentro do túbulo, gerada após a passagem do Na^+ para o sangue, favorece a difusão passiva de K^+ para os túbulos. A água acompanha o Na^+ , que é reabsorvida passivamente, mas o fluxo de K^+ não arrasta água para dentro do túbulo. Assim, o volume extracelular aumenta, mantendo a osmolaridade.

A retenção de K^+ no plasma não altera a volemia, mas, por isso mesmo, manifesta-se rapidamente como elevação perigosa das concentrações deste íon. A retenção de Na^+ e de H_2O , pelo efeito continuado da aldosterona, resulta num aumento da pressão sangüínea e volume plasmático.

Além desses seus efeitos em nível renal, a aldosterona influencia o transporte de Na^+ e de K^+ em outras partes do organismo, tais como as glândulas salivares e sudoríparas e o intestino grosso. Neste último, a aldosterona estimula a reabsorção de sódio e aumenta a excreção de K^+ nas fezes.

Androgênios

É uma família de hormônios análogos quimicamente ao hormônio produzido pelas gônadas masculinas, a testosterona, mas com fraca atividade masculinizante. São produzidos por células encontradas nas zonas fascicular e reticular.

Os androgênios principais produzidos na supra-renal são a androstenediona, a deidroepiandrosterona (DHEA) e o sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA). O DHEA alcança uma taxa de secreção semelhante à do cortisol. É um andrógeno fraco, porém, de grande importância como produto da supra-renal na fase fetal.

Apesar de terem fraca atividade, os androgênios supra-renais são convertidos em testosterona nos tecidos periféricos. Nos homens, a testosterona produzida por esta via não tem expressão fisiológica, quando comparada à testosterona produzida em nível testicular. Nas mulheres, a supra-renal é responsável pelo suprimento de 50 a 60% das necessidades androgênicas, sendo sua atividade biológica relacionada, principalmente, com a manutenção da pilosidade púbica e axilar e a estimulação da formação dos eritrócitos (eritropoiese).

Os androgênios supra-renais são os derivados da hidroxilação da pregnenolona da síntese dos três hormônios do córtex. A remoção de uma cadeia lateral é o passo essencial que leva à produção de DHEA e androstenediona. O bloqueio

da síntese do cortisol nesse ponto intermediário comum às vias de síntese de esteróides sexuais pode causar o acúmulo de 17-hidroxipregnenolona e 17-hidroxiprogesterona e aumentar a síntese de androgênios.

É importante considerar que esses dois produtos intermediários da síntese dos androgênios são também envolvidos na síntese dos hormônios sexuais, isto é, a via de síntese é a mesma, iniciando pelo colesterol, passando pela hidroxiprogesterona, podendo então a síntese evoluir para produzir progesterona, estrógenos ou testosterona. Tanto a testosterona quanto o estrogênio têm como base química a progesterona.

A quantidade de estrogênios e progesterona secretada pelo córtex da supra-renal é muito pequena, mas, mesmo assim, em algumas espécies, como nos ratos, exerce um papel facilitador na ovulação e na indução do comportamento sexual. Em humanos, a conversão, na supra-renal, de androgênios em estrogênios tem um significado muito pequeno em mulheres jovens, mas na pós-menopausa, esta ação assume maior relevância, já que a produção ovariana desses hormônios está encerrada.

Dois produtos isômeros (17-cetoesteróides) são formados pela metabolização dos androgênios pelo fígado, que são excretados na urina. Entretanto, esses metabólitos não são específicos da supra-renal, mas existe o SDHEA que é excretado inteiramente na urina e é específico da supra-renal. As dosagens desses dois metabólitos (cetoesteróides e SDHEA) podem ser usadas no estudo de casos de virilização feminina e/ou infantil.

REGULAÇÃO DA FUNÇÃO DA SUPRA-RENAL

Um fator importante na regulação do córtex da supra-renal é a taxa plasmática do ACTH. As zonas fasciculada e reticulada respondem diretamente à ação deste hormônio e, em caso de hipersecreção, sofrem hiperplasia e hipertrofia. Outro fator importante é a natremia e a calemia (respectivamente, concentração de Na^+ e de K^+ no sangue), bem como a liberação de renina pelos rins. Cada um desses fatores envolve a estimulação de receptores específicos, que respondem aumentando a secreção supra-renal.

Regulação dos GC

A regulação da secreção de GC envolve o controle da atividade das células das zonas fasciculada e reticulada.

Há dois mecanismos básicos que regulam a liberação do cortisol: mecanismo relacionado com os **estados de estresse** (que serão discutidos em capítulo específico sobre estresse) e o **feedback** negativo envolvendo a **concentração plasmática do cortisol**.

Existe uma relação muito importante entre a hipófise e o córtex da supra-renal intermediada pelo ACTH, que regula a liberação dos GC. Entretanto, o ACTH não é o único si-

nal fisiológico a regular esta liberação, pois o GH e o sistema simpático (através das catecolaminas) também contribuem para essa regulação, mas em muito menor escala.

O ACTH regula sua própria secreção por um mecanismo de *feedback* que envolve o controle da liberação do CRF, fator hipotalâmico que promove a sua liberação (Fig. 17.3). Essa ligação entre o hipotálamo, hipófise e supra-renal, que envolve as liberações vinculadas de CRF, ACTH e GC, determina um eixo funcional que é chamado de **eixo hipotálamo-hipófise-adrenal** (HHA).

A neuro-hipófise também tem influência na liberação de ACTH pela adeno-hipófise, já que a vasopressina estimula a liberação de CRF e, conseqüentemente, de ACTH, e a oxitocina inibe. Como já mencionado no Cap. 14, a vasopressina e a oxitocina são secretadas para o liquor e diretamente para o sistema porta-hipofisário, alcançando a adeno-hipófise, através desses dois caminhos, e influenciando a secreção de ACTH.

No córtex da supra-renal, o ACTH liga-se a receptores de membrana e ativa a adenilciclase, elevando o nível intracelular de AMPc (segundo mensageiro). Em seguida, todos os passos da síntese de GC são ativados.

São vários os estímulos que atuam sobre o SNC que determinam a liberação do CRF, incluindo agentes químicos (toxinas bacterianas, metabólitos), fatores nervosos (traumatismos, reflexos) condições ambientais (calor, frio, som, luz), fatores emocionais (medo, dor, ansiedade, frustração, fadiga), hemorragia, anoxia, hipoglicemia etc. Assim, a liberação dos GC está diretamente relacionada com o estado de estresse.

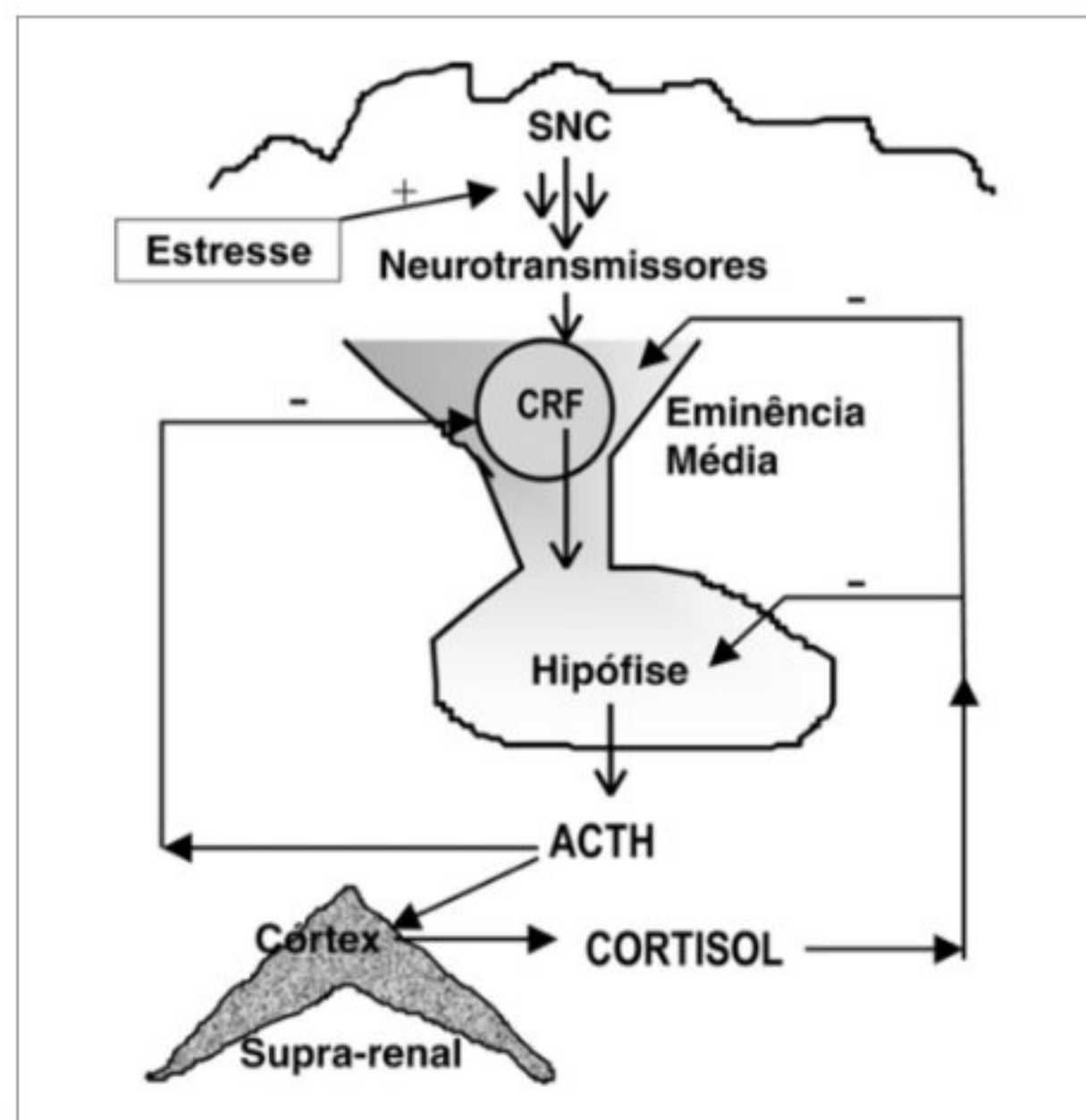


FIG. 17.3 Esquema mostrando o controle da secreção do cortisol.

Esses fatores induzem alterações nos neurotransmissores cerebrais que atuam sobre as células neuroendócrinas, causando a liberação de CRF.

Nos indivíduos normais, o cortisol apresenta um ritmo circadiano, observando-se um nível máximo do hormônio entre 6 e 8 horas da manhã e um mínimo entre 22 e 0 hora. É secretado de forma cíclica, com cerca de 7 a 13 descargas ao longo do dia, tendo os picos alguma relação com o padrão alimentar. A sua concentração plasmática tem baixa correlação com a idade, mas há uma forte correlação entre essa concentração e a redução da massa corporal magra típica do envelhecimento.

Regulação da Secreção de Aldosterona

O padrão de secreção diária (circadiana) de aldosterona parece ser independente de qualquer estímulo conhecido, sendo uma propriedade intrínseca da glândula. O pico de secreção ocorre às 8 horas da manhã e a taxa mais baixa ocorre às 11 horas da noite.

A regulação da aldosterona resulta do controle da atividade das células da zona glomerular. Como é um MC, a secreção da aldosterona está relacionada com o balanço hidrossalino e com a função renal, sendo vários os mecanismos envolvidos nessa regulação. A redução na concentração plasmática de Na^+ é um estímulo positivo para a secreção de aldosterona, assim como o aumento da concentração de K^+ . Da mesma forma, o aumento da secreção de renina pelo rim, e, conseqüentemente, a produção de angiotensina, resulta em aumento da secreção de aldosterona. O ACTH também aumenta a aldosterona circulante. Na realidade, esses fatores citados são inter-relacionados.

EFEITO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE Na^+ E DA VOLEMIA

A redução do íon Na^+ no líquido extracelular como, por exemplo, por restrição dietética de sódio, leva à diminuição do volume plasmático (hipovolemia) e do fluido extracelular, diminuindo o fluxo e a pressão de perfusão do rim. O mesmo acontece como resultado de hemorragias ou por diurese excessiva. A hipovolemia é captada pelas células justaglomerulares renais (células endócrinas existentes no córtex renal), as quais secretam, como resposta, o hormônio renina no sangue.

EFEITO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE K^+

A secreção de aldosterona é estimulada por um aumento de longo tempo da concentração do K^+ , sendo este estímulo bastante potente. O K^+ despolariza as membranas das células da zona glomerular da supra-renal, abrindo canais para o Ca^{++} . O aumento da concentração de Ca^{++} intracelular é responsável pela ativação da produção de aldosterona. A se-

creção aumentada deste hormônio faz com que os rins passem a secretar quantidades maiores de K^+ , reduzindo a concentração extracelular deste íon ao seu nível normal.

MECANISMO RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

É o fator que provoca o maior aumento da secreção de aldosterona. Quando o fluxo renal cai a níveis mais baixos que os normais, o rim secreta grandes quantidades de **renina**. Este hormônio na circulação sanguínea atua como uma enzima, desdobrando o angiotensinogênio (uma α_2 -globulina plasmática sintetizada no fígado) em **angiotensina I**. Em seguida esta angiotensina é clivada por uma enzima presente principalmente em capilares pulmonares, originando a **angiotensina II**, que é um hormônio vasoconstritor.

A **angiotensina II** produz uma poderosa constrição das arteríolas em todo o corpo, elevando a pressão arterial, e, ao mesmo tempo, atua diretamente em receptores específicos nas membranas das células da zona glomerular, aumentando a síntese de aldosterona, que diminui a eliminação de Na^+ pelo rim, aumentando, conseqüentemente, a volemia. Por outro lado, em condições normais, a angiotensina II exerce uma ação de *feedback* negativo sobre as células justaglomerulares, inibindo a secreção da renina.

A aldosterona é liberada em resposta à formação de angiotensina II a partir da angiotensina I, que resulta da ação da renina sobre o angiotensinogênio.

Em casos de dieta com restrição prolongada de sódio, as velocidades de secreção de renina e aldosterona podem ser aumentadas de 4 a 8 vezes o normal em algumas horas, enquanto a hemorragia ou a diurese aguda aumentam essa velocidade 2 a 4 vezes. Ao contrário, a ingestão excessiva de sódio suprime a secreção de renina e aldosterona. A atividade simpática também estimula a secreção de renina, já que o aumento da atividade simpática lança catecolaminas no sangue, que atuam em receptores β -adrenérgicos renais.

Algumas substâncias são produzidas em situações específicas e também interferem na secreção de aldosterona. Em situação de **hipovolemia**, no interior dos rins são produzidas **prostaglandinas** capazes de estimular a liberação da renina, e células cardíacas especializadas liberam um hormônio chamado de peptídio auricular natriurético (ANP), que se fixa a receptores específicos na zona glomerulosa, inibindo diretamente a secreção de aldosterona, e também atua indiretamente, diminuindo a secreção de renina.

EFEITO DO ACTH

É o principal regulador da secreção de GC, mas também tem pequena ação sobre a secreção de MC. Entretanto, esta ação é limitada no tempo, sendo anulada em poucos dias, já que a aldosterona tem efeito *feedback* negativo sobre a

secreção do ACTH. Este hormônio parece funcionar como um estimulador tônico basal, pois, na sua ausência, a zona glomerulosa responde com menor intensidade aos outros estímulos.

Regulação da Secreção de Androgênios

A secreção de androgênios supra-renais é regulada pelo ACTH, sem o qual não há produção de hormônios pelo córtex da supra-renal. Entretanto, existe um derivado do gene da pró-opiomelanocortina (POMC) que tem ação específica na zona reticulada.

O DHEA e a sua forma sulfatada são produzidos em quantidades aumentadas durante a adolescência e tendem a diminuir com o envelhecimento; este declínio parece estar correlacionado com o aumento do risco de doença cardiovascular.

ANORMALIDADES DA SECREÇÃO DO CÓRTEX DA SUPRA-RENAL

Hipossecreção dos Hormônios

A hipossecreção ou insuficiência supra-renal pode ser primária ou secundária, dependendo da sua causa. A primária é resultante de anomalia no córtex da supra-renal, já a secundária envolve anormalidades na secreção ou na ação do ACTH. A insuficiência primária de corticosteróides pode resultar da destruição ou atrofia do córtex com conseqüente redução, ou até supressão total, da secreção dos seus hormônios, determinando uma síndrome grave chamada de doença de Addison. A insuficiência secundária pode resultar de panhipopituitarismo, doença hipofisária com falência da produção de ACTH devido a uma incompetência enzimática, mas pode também advir de alterações de receptores de ACTH.

A deficiência de corticosteróides pode acarretar hiponatremia, hipercalemia, poliúria e desidratação (que pode culminar no choque), hipoglicemia e acidose metabólica, hipersecreção de ACTH e MSH com estimulação dos melanócitos e escurecimento da pele, além de níveis aumentados de renina e angiotensina. Mas, na insuficiência supra-renal secundária, os níveis plasmáticos de aldosterona e K^+ estão normais e não há hiperpigmentação.

O tratamento farmacológico com corticosteróides (p. ex., dexametasona, prednisona etc.) prolongado (tempo superior a uma semana) pode causar a supressão do córtex da supra-renal. Nestes casos, a retirada do fármaco deve ser feita lentamente, reduzindo-se progressivamente a dose diária, até o seu uso poder ser suspenso. Quando o tratamento é suspenso abruptamente, dependendo da dose utilizada e da duração do tratamento, as supra-renais suprimidas não conseguem produzir corticosteróides nas quantidades adequadas, durante várias semanas ou meses. Além dos corticosteróides exógenos, há

outros fármacos que causam a diminuição da função supra-renal, como é o caso do cetoconazol, que é um antifúngico.

DOENÇA DE ADDISON (DA)

É uma doença primária da supra-renal, caracterizada pela falência completa do seu córtex, que sem tratamento adequado, leva à morte dentro de 3 a 5 dias. Em geral, progride lentamente, culminando com insuficiência de todos os corticóides supra-renais, mas também há casos de falência abrupta como, por exemplo, após a remoção cirúrgica das supra-renais.

A DA afeta aproximadamente 4 em cada 100.000 indivíduos. Pode afetar ambos os sexos e aparecer em qualquer idade, sendo, porém, mais freqüente entre 30 e 40 anos. Em 30-40% dos casos, a DA decorre da destruição das duas glândulas por processo inflamatório, infeccioso (p. ex., tuberculose), por câncer ou processos degenerativos. A atrofia das supra-renais de causa desconhecida (idiopática) ou por causa auto-imune representa 60-70% dos casos de DA.

Na doença de causa auto-imune, o organismo desenvolve anticorpos contra a glândula supra-renal, especialmente contra suas enzimas, que se tornam insuficientes na produção dos hormônios. Frequentemente, a doença auto-imune que afeta as supra-renais também afeta outras glândulas, caracterizando uma **insuficiência poliglandular**.

Resumindo, pela falta de GC, são observados na DA múltiplos sinais e sintomas: astenia e letargia, mal-estar, fraqueza muscular, escurecimento da pele (*melanodermia*) e mucosas, sintomas digestivos (anorexia com perda de peso e às vezes vômitos e diarréias), distúrbios vasculares (hipotensão arterial, hipovolemia, diminuição da velocidade circulatória), diminuição da resistência ao estresse (com hipersensibilidade ao frio, fatores hipotensores, toxinas bacterianas, choque traumático etc.), hipoglicemias em jejum, distúrbios da função sexual (impotência no homem e falha das menstruações na mulher). Pela falta de androgênios supra-renais há anemia e, nas mulheres, perda da pilosidade púbica e axilar.

A doença de Addison é uma doença da supra-renal primária caracterizada pela falência completa do córtex da glândula.

Independentemente da causa, o tratamento da doença de Addison consiste na reposição, por via oral, dos hormônios deficientes, que são os GC (normalmente, derivados sintéticos como a prednisona e a cortisona) e os MC (p. ex., flúor-hidrocortisona), além da ingestão adequada de sódio nas refeições. Em caso de insuficiência supra-renal aguda, o tratamento se baseia na administração de cortisol endovenoso.

Hipersecreção dos Hormônios

Da mesma forma que a hiposecreção, a hipersecreção supra-renal pode ser primária (hiperadrenismo primário) ou

secundária (hiperadrenismo secundário). Os sintomas e o tratamento da hipersecreção dependem de quais hormônios estão sendo produzidos em excesso, podendo ocorrer: hiper-corticoiderismo, hiperaldosteronismo ou hiperandosteronismo.

SÍNDROME DE CUSHING

O hipercorticoiderismo, seja pela hiperfunção das supra-renais ou pela administração por tratamento, ou ainda por excesso de ACTH, gera um conjunto de sinais e sintomas chamado de **síndrome de Cushing**. Cerca de 68% dessa síndrome são causados pela **doença de Cushing**, que é decorrente da hipertrofia generalizada do córtex da supra-renal, com aumento da secreção principalmente de cortisol. Os adenomas (cerca 10% dos casos de Cushing) são os tumores mais comuns do córtex da supra-renal, são benignos e produzem principalmente cortisol. Os carcinomas representam cerca de 8% e produzem mais andrógenos.

A doença de Cushing é decorrente da hipertrofia generalizada do córtex da supra-renal, com aumento da secreção principalmente de cortisol.

Seja qual for a causa, entre os sinais e sintomas da **síndrome de Cushing** estão incluídos: anomalias no metabolismo dos glicídios e proteínas, obesidade (com acúmulo axial de gordura, sobretudo nas costas, dando o aspecto de “giba de búfalo”), osteoporose, fragilidade capilar, pele excessivamente fina por perda de tecido conjuntivo, atrofia muscular, atraso no desenvolvimento infantil, predisposição a infecções, dificuldade de cicatrização e insônia. Essas alterações terminam produzindo outras manifestações. A pele delgada permite a visualização dos leitos capilares subcutâneos. A fragilidade capilar gera equimoses com facilidade. Pelo efeito antiinflamatório e depressor da resposta imunológica, há maior predisposição ao desenvolvimento de infecções, além de dificuldade para a cicatrização de contusões e feridas. Pelo aumento do catabolismo protéico, as crianças com síndrome de Cushing apresentam crescimento lento e uma baixa estatura final.

Podem ocorrer sintomas psiquiátricos (aproximadamente 50% dos casos), tais como labilidade emocional, depressão, irritabilidade, ansiedade, ataques de pânico e psicose. Em alguns indivíduos, há também secreção de grandes quantidades de androgênios, acarretando um aumento da pilificação facial e corporal, calvície e aumento do desejo sexual.

O importante aumento da gliconeogênese causado pela elevação de GC tem potencial de aumentar a glicemia ao ponto de causar **diabetes supra-renalêmico**. A mobilização das proteínas provoca fraqueza muscular e diminui a tensão cutânea. Esta alteração cutânea reduz a resistência do tecido subcutâneo e dá lugar à formação de estrias purpúreas. Finalmente, o cortisol apresenta certo grau de atividade

mineralocorticóide, além de sua atividade glicocorticóide, de modo que alguns dos efeitos observados no aldosteronismo primário também vão estar presentes na síndrome de Cushing, em especial a hipertensão.

A síndrome de Cushing inclui: anomalias no metabolismo glicídico e protéico, atrofia muscular, atraso no desenvolvimento infantil, predisposição a infecções, dificuldade de cicatrização, distúrbios psiquiátricos etc.

O hipercortisolismo secundário pode resultar de tumores hipofisários que produzem quantidades excessivas de ACTH (incidência de aproximadamente 6 em cada 1 milhão de indivíduos), mas certos tumores extra-hipofisários (p. ex., tumor de pulmão de pequenas células, menos de 10% dos casos) podem produzir ACTH, determinando uma síndrome por secreção ectópica de ACTH.

Dependendo da causa, o tratamento da síndrome de Cushing é direcionado à hipófise ou às supra-renais. A cirurgia pode ser necessária para a remoção ou destruição de um tumor hipofisário. Se o tratamento cirúrgico não for eficaz ou não houver um tumor presente, pode ser necessária a remoção de ambas as supra-renais, que deverá ser compensada pela reposição de corticosteróides.

Aldosteronismo

É um distúrbio que afeta as concentrações séricas de Na^+ , K^+ , bicarbonato e cloreto, acarretando hipertensão arterial, fraqueza e, raramente, períodos de paralisia. Pode ser causado por um tumor benigno da supra-renal, aldosteronismo primário ou síndrome de Conn, mas algumas vezes, o hiperaldosteronismo é secundário a doenças como hipertensão arterial séria ou estenose da artéria renal.

ALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

É uma doença primária do córtex adrenal, cuja secreção excessiva é restrita à zona glomerulosa. O excesso de aldosterona produz hipertensão arterial, hipervolemia, hipocalemia (baixa concentração plasmática de K^+), hipernatremia (aumento da concentração de Na^+), alcalose metabólica, aumentando o volume sanguíneo, o débito cardíaco e a pressão arterial. Produz fraqueza, formigamentos, espasmos musculares e paralisia. Pode haver poliúria e polidipsia e alterações de comportamento. Estes sintomas do hiperaldosteronismo podem surgir em decorrência do consumo de alcaçuz, que contém uma substância semelhante quimicamente à aldosterona. O tratamento do aldosteronismo primário pode ser cirúrgico, em caso de tumoração, que é seguido por reposição hormonal adequada.

Síndrome Supra-renogenital

É a síndrome que resulta da hipersecreção de androgênios pelo córtex da supra-renal. Em geral, resulta de tumor secre-

tor de androgênio, havendo várias deficiências enzimáticas congênitas nas vias de síntese de tais hormônios.

Em mulheres e crianças, a síndrome supra-renogenital produz sinais de virilização: hirsutismo (aumento da densidade e espessura dos pêlos corporais), algumas vezes calvície, abaixamento do timbre da voz (voz grave), alterações em partes dos órgãos genitais (hipertrofia clitoridiana, por exemplo), irregularidade de ciclos menstruais e, até, amenorréia, atrofia mamária, acne, libido acentuada e aumento da massa muscular.

Recém-nascidos do sexo feminino de mães com síndrome supra-renogenital, durante a gestação, podem apresentar clitoromegalia (pseudofalos), dando lugar a casos de ambigüidade sexual, chamada de pseudo-hermafroditismo. No sexo masculino, causa macrogenitossomia precoce (pseudopuberdade precoce), uma forma mais comum de síndrome supra-renogenital.

Em geral, o tratamento para os adenomas produtores de androgênios e os cânceres das supra-renais é cirúrgico. No caso de simples hiperplasia da supra-renal, a administração de doses adequadas de GC (p. ex., dexametasona) pode reduzir a produção dos androgênios.

CARACTERÍSTICAS DOS HORMÔNIOS DA MEDULA DA SUPRA-RENAL

A medula da supra-renal é um gânglio nervoso atípico, com rica inervação a partir do tronco simpático, onde há, além de terminações pré-sinápticas, uma massa de células, contendo grânulos de adenosina trifosfato (ATP) e as catecolaminas: **adrenalina** (ou **epinefrina**) e, em muito menor quantidade, **noradrenalina** (ou **norepinefrina**).

A medula da supra-renal é um grande gânglio simpático, onde os terminais pré-ganglionares atuam sobre células endócrinas especializadas na síntese e secreção de hormônios catecolamínicos. A ação das fibras pré-ganglionares é despolarizar a célula endócrina, alterando a permeabilidade ao Na^+ e Ca^{++} . O aumento de Ca^{++} intracelular dá início ao processo de exocitose dos grânulos de catecolaminas, e as células descarregam todo o seu conteúdo na circulação sanguínea. Tal conteúdo inclui, além das catecolaminas, ATP, enzima β -hidroxilase da dopamina e peptídeos opióides.

A síntese das catecolaminas na medula da supra-renal é similar à que ocorre nas sinapses noradrenérgicas (Fig. 3.4b, Cap. 3). Entretanto, apenas cerca de 15% da noradrenalina formada na glândula permanecem sob esta forma, pois a maior parte dela (aproximadamente 85%) passa para o citoplasma e é metilada, se convertendo em adrenalina, que é captada e armazenada nos grânulos das células cromafínicas. Quando a síntese excede a capacidade de armazenamento, a adrenalina é metabolizada nas próprias células cromafínicas.

A fração de noradrenalina circulante no plasma sanguíneo deriva da atividade da medula da supra-renal e de terminais pré-sinápticos periféricos e centrais que escaparam à inativa-

ção nas sinapses. Já a adrenalina circulante é oriunda quase exclusivamente da supra-renal. São hormônios de meia-vida curta (de 1 a 3 minutos), pois são rapidamente removidos do plasma e metabolizados.

Embora sejam metabolizados em muitos tecidos, a maior parte ocorre no fígado e rim. O processo de metabolização principal baseia-se na metilação ou desaminação oxidativa da molécula da catecolamina, sendo os derivados metilados e desaminados (p. ex., o ácido vanilmandélico) excretados pela urina. Apenas 2 a 3% das catecolaminas são excretados na urina na forma íntegra, principalmente a noradrenalina.

Efeitos das Catecolaminas

A **adrenalina** é um hormônio que prepara o organismo para grandes esforços físicos. Estimula o coração, eleva a pressão arterial, relaxa certos músculos e contrai outros. É lançada na corrente sangüínea em condições do meio ambiente que ameacem a integridade física ou psicológica da pessoa. Os seus efeitos sobre o organismo incluem as respostas típicas da ação simpática, já que amplifica os efeitos nervosos locais do sistema simpático: aumenta a frequência dos batimentos cardíacos e a força de contração do miocárdio; reduz o fluxo sangüíneo em órgãos do aparelho digestivo enquanto aumenta o fluxo para os músculos esqueléticos. Além disso, ativa a lipólise nas células adiposas e eleva a glicemia. Todos esses efeitos têm como objetivo preparar o organismo para reações do tipo “luta ou fuga”.

A **adrenalina** constitui um elemento termogênico que atua na regulação da temperatura corporal em ambientes frios. Primeiro porque causa vasoconstrição cutânea, que é um mecanismo de conservação de calor. Segundo porque acelera o metabolismo basal cerca de 7 a 15%, gerando boa quantidade de calor. Tal ação termorreguladora das catecolaminas supra-renais é especial nos recém-nascidos de várias espécies. Tal ação depende da ativação de receptores adrenérgicos β_3 presentes no tecido adiposo escuro, que aumenta consideravelmente a produção de calor metabólico.

A **adrenalina** influencia a secreção e a ação de muitos hormônios. Aumenta a secreção de GH, paratormônio, calcitonina e gastrina. Sobre os hormônios tireoidianos, tem importante ação potencializadora, já que estimula a conversão periférica do T4 em T3 (que é hormônio ativo). Em contrapartida, o T3 age positivamente para o aumento do número de receptores adrenérgicos, aumentando a resposta orgânica às catecolaminas.

Há alguns aspectos que diferenciam os efeitos típicos da adrenalina dos efeitos da noradrenalina.

A **noradrenalina** circulando no sangue funciona como um hormônio, mas tem os mesmos efeitos que a estimulação simpática direta; porém, esses efeitos são dez vezes mais prolongados. A adrenalina tem uma ação mais acentuada sobre a atividade cardíaca que a noradrenalina, enquanto esta pro-

voca uma constrição mais acentuada nos vasos sangüíneos musculares, causando, portanto, maior resistência vascular periférica do que a primeira.

As catecolaminas têm importante ação hiperglicemiante, pois ativam a glicogenólise e gliconeogênese hepáticas, inibem a síntese de insulina e estimulam a de glucagon. A insulina e o glucagon são dois hormônios pancreáticos, sendo que o primeiro antagoniza os efeitos das catecolaminas sobre o fígado e o segundo os reforça. Assim, as concentrações plasmáticas de adrenalina variam inversa e intensamente os valores da glicemia. A adrenalina apresenta efeito metabólico mais acentuado do que a noradrenalina, podendo aumentá-lo até 100 vezes a partir do nível basal, elevando conseqüentemente a atividade e excitabilidade de todo o organismo.

Por ação direta sobre as células renais justaglomerulares, as catecolaminas estimulam a secreção de renina, aumentando, subseqüentemente, a secreção de aldosterona e a retenção de Na^+ . Este é um dos mecanismos adrenérgicos de regulação da função renal, da distribuição do fluxo sangüíneo e da pressão arterial.

Receptores Adrenérgicos

Os receptores que respondem à estimulação desses dois hormônios são os **receptores adrenérgicos**, que são encontrados nas membranas celulares de quase todos os tecidos. Esses receptores são similares aos receptores noradrenérgicos estudados no capítulo da transmissão sináptica (Cap. 3).

Existem dois tipos básicos de receptores adrenérgicos: os α e os β , que se subdividem em α_1 , α_2 , β_1 , β_2 etc. A ação da adrenalina é potente sobre os receptores β_1 e β_2 , mas tem baixa potência sobre os receptores α , enquanto a noradrenalina é mais efetiva sobre os receptores α e β_1 , mas tem baixa ação sobre os β_2 . Em geral, os receptores β estão associados à enzima membrana adenilciclase e à formação de AMPc; os α_1 funcionam com o sistema do fosfatidilinositol bifosfato e os α_2 ativam a proteína G inibitória, diminuindo os níveis de AMPc.

A estimulação adrenérgica contínua causa *down-regulation* (diminuição do número de receptores na membrana), enquanto a retirada cirúrgica da inervação simpática (simpaticectomia) provoca *up-regulation* (aumento do número de receptores) e amplia a sensibilidade a catecolaminas.

As células justaglomerulares renais apresentam receptores β , que, sob a ação das catecolaminas, estimulam a secreção de renina. Pela ação sobre os receptores β_2 musculares, a adrenalina estimula a captação de K^+ por essas células, evitando a hipercalemia durante exercícios físicos extenuantes.

Regulação da Função Medular

O sistema nervoso simpático e a medula da supra-renal são ativados por qualquer alteração real ou ameaça de altera-

ção no âmbito interno ou externo, sendo que suas respostas sempre antecipam o aumento da atividade física.

A liberação dos hormônios produzidos pela medula da supra-renal se dá principalmente em resposta a descargas simpáticas, pois essa parte da glândula recebe rica inervação do tronco simpático, estabelecendo o estado de alarme em situações emergenciais.

A regulação da síntese das catecolaminas supra-renais é complexa. A estimulação simpática ativa a enzima tirosina-hidroxilase (Fig. 3.4b, Cap. 3), ativando a síntese catecolamínica. Já a noradrenalina plasmática inibe, por mecanismo de *feedback* negativo, a conversão de tirosina em DOPA, que é o primeiro passo dessa síntese.

Nos estados de estresse, o ACTH e os GC agem diretamente sobre a medula da supra-renal, estimulando a liberação de catecolaminas. O cortisol liberado pelo córtex cai na circulação dos sinusóides supra-renais e alcança a medula, onde ativa seletivamente a enzima N-metiltransferase.

Anormalidades da Função Supra-renal

As anormalidades mais freqüentes da função supra-renal são relacionadas com patologias da própria glândula; são elas: o feocromocitoma, geralmente benigno, e o neuroblastoma, maligno.

O **feocromocitoma** é um tumor de células cromafínicas hipersecretor de catecolaminas, cujos distúrbios fisiológicos resultantes são: hipertensão, cefaléias, crises de ansiedade, sudorese intensa e taquicardia. A hipertensão arterial é persistente em aproximadamente 50% dos doentes; no restante, ocorre como crises hipertensivas, bem como os outros sintomas. Esses sintomas são encontrados em outros distúrbios orgânicos, mas a dosagem de catecolaminas ou seus metabólitos (metanefrinas e ácido vanililmandélico) no sangue ou na urina permite o diagnóstico diferencial entre feocromocitoma e outros distúrbios.

Raramente, o feocromocitoma causa sintomas devido à compressão ou à obstrução de outras estruturas vizinhas a ele, não sendo facilmente revelado ao exame físico. Entretanto, os sintomas são tão proeminentes, mesmo em tumores bem pequenos, que possibilitam o seu diagnóstico, quando devidamente investigados.

É uma doença que acomete menos de uma em cada mil pessoas, de igual freqüência em ambos os sexos, podendo ocorrer em qualquer faixa etária, mas é mais comum entre 30 e 60 anos. Em alguns casos, o feocromocitoma faz parte de uma doença neoplásica rara que acomete várias glândulas (tireóide, paratireóides, supra-renais etc.), é a **neoplasia endócrina múltipla**. Em geral, o melhor tratamento do feocromocitoma é o cirúrgico, para sua remoção.

ANORMALIDADES SUPRA-RENAIS E DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS

A observação de que a síndrome de Cushing é, comumente, acompanhada por perturbações psiquiátricas e psico-

lógicas, sendo a depressão o distúrbio de comorbidade mais comum, tem estimulado o desenvolvimento de protocolos de investigação da existência de correlação do aumento de GC e a gênese de distúrbios psiquiátricos. Outros aspectos psicopatológicos da síndrome de Cushing em adultos incluem a mania, a ansiedade generalizada e a deficiência orgânica cognitiva. A presença da depressão é considerada uma manifestação clínica severa, onde inibidores de produção de corticosteróide (p. ex., cetoconazol, metirapona, aminoglutetimida), em lugar de drogas antidepressivas, têm êxito sobre os sintomas depressivos.

A literatura específica oferece vasta bibliografia citando os efeitos, negativos e positivos, dos GC sobre o organismo, em especial sobre o SNC, oferecendo uma visão panorâmica das possibilidades de alterações fisiológicas que podem evoluir para complicações, com manifestações de distúrbios mentais.

Há sugestões de que a hipercortisolemia possa ser responsável, em parte, pela gênese da depressão maior, um transtorno psiquiátrico que costuma acompanhar a síndrome de Cushing. Nesse caso, o aumento dos níveis de cortisol causaria alterações em receptores de GC no hipocampo (importante área do sistema límbico), diminuindo o *feedback* negativo exercido pelo cortisol, que é responsável pela regulação do eixo HHA. O resultado disto seria um aumento da secreção do próprio cortisol, fechando um círculo auto-sustentável, além do estabelecimento do quadro depressivo.

Um dos sintomas comuns presentes nos quadros depressivos é a insônia, que vem a ser, por sua vez, um fator de risco para a própria depressão, e a hiperatividade do eixo HHA é observada em ambas as condições.

É importante mencionar que, dentro dos efeitos do cortisol, estão incluídas alterações que envolvem a liberação de outros hormônios, que não são considerados hormônios de estresse, mas que contribuem na resposta global do organismo ao estressor. Muitos desses estudos apontam para a disfunção do eixo HHA e da resposta neural do cortisol como fatores precipitantes ou complicadores de diversas doenças psiquiátricas, tais como: transtorno bipolar, transtorno depressivo maior, depressão e psicose pós-parto, perda da memória por senilidade ou mal de Alzheimer, síndrome de pânico etc.

Embora dosagens de cortisol salivar tenham demonstrado que o ataque de pânico não seja acompanhado por um aumento importante desse hormônio, mas sim aumento da atividade simpática e da atividade da medula da supra-renal, é admitido que o desenvolvimento da síndrome de pânico seja resultado de exposições prévias a situações de estresse intenso. Essa mesma técnica mostrou que a atividade basal do eixo HHA em pessoas com distúrbio de despersonalização é reduzida, em comparação com indivíduos não doentes. Tal distúrbio pode se dar durante um surto de grande ansiedade ou ser subsequente a um evento traumático. Isto pode significar que, em situação de estresse, a resposta do eixo HHA e/ou a resposta neural ao cortisol seja mais intensa nesses pacientes que nos indivíduos sadios.

O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL E A IDADE

Existe uma correlação positiva entre idade e a taxa de cortisol salivar no período de pós-puberdade, sugerindo que a “maturação” progressiva na atividade do eixo HHA seja um fator importante na mudança de comportamento característica dessa fase do desenvolvimento humano. Frequentemente, são encontrados na adolescência comportamentos típicos de doenças psiquiátricas, e este é o período do desenvolvimento caracterizado como prodrômico dos principais transtornos psiquiátricos. Para alguns autores, as mudanças na atividade do eixo HHA estariam envolvidas com a moderação desses comportamentos, que seriam suprimidos com o advento da “maturidade funcional do eixo”. Entretanto, este processo seria falho nos casos em que se estabelece um transtorno psiquiátrico, especialmente na esquizofrenia, na qual a maioria dos pacientes mostra um período de pós-puberdade marcado por sinais esquizotípicos antecedentes ao início da doença.

É aceito hoje que o avanço da idade aumenta a resposta do eixo HHA a situações de desafio, sejam intelectuais, emocionais ou de resistência, sendo este efeito maior no sexo feminino. Isto sugere uma correlação dos transtornos típicos da idade (tais como a doença de Alzheimer, a depressão, a síndrome metabólica e a hipertensão) com o envelhecimento orgânico e conseqüente comprometimento dos mecanismos de adaptação, embora o aumento da resposta do eixo HHA devido ao envelhecimento normal (isto é, sem a coexistência de patologia) seja modesto, quando comparado com o aumento observado na doença de Alzheimer e na depressão maior.

A existência de um balanço adequado entre os processos catabólicos e anabólicos é de extrema importância para a manutenção da saúde e longa sobrevivência. Na sociedade moderna, que se caracteriza por um ritmo de vida acelerado e de altas demandas de efetividade e eficiência no desempenho das pessoas, a necessidade de repouso e recuperação são problemas maiores para a saúde do que o nível absoluto de estresse. Entretanto, deve-se considerar que o estresse pode se auto-sustentar com o desequilíbrio dos processos fisiológicos gerados por ele mesmo.

Uma importante conseqüência do desequilíbrio fisiológico é o processo de estresse oxidativo celular, que decorre da formação de radicais livres (substâncias com alto poder oxidante), devido a um balanço irregular entre a formação desses radicais e a capacidade de resposta do arsenal enzimático de defesa antioxidante dos organismos vivos. No ser humano, este processo, além de ter relação com patologias severas, tais como a doença de Alzheimer e de Parkinson, tem implicação no envelhecimento normal.

Na literatura são encontrados muitos dados referentes a mecanismos de produção de estresse oxidativo como uma expressão de agressão celular e molecular, com as principais ações e implicações funcionais do excesso de radicais livres no nível dos principais tecidos e órgãos. Muita ênfase tem sido dada às alterações nucleares, citosólicas e membranares produzidas pelo fenômeno da peroxidação lipídica e degradação das proteínas celulares induzidas pelo estresse oxidativo. Devido ao seu potencial destruidor, os radicais livres são considerados como geradores de patologias bem específicas, tais como senescência, aterogênese, cancerogênese, certas doenças neurodegenerativas etc.

Pâncreas Endócrino

A palavra pâncreas deriva do grego e quer dizer “todo carne” (*pan* significa “todo” e *kréas*, “carne”). Esta denominação é atribuída a Herophilus (300 a.C.), médico de Alexandria que é considerado o *pai da Anatomia*, por ter sido o primeiro a realizar dissecações públicas em corpos humanos e de animais. Em 1642, Wirsung descreveu o pâncreas humano, tendo feito uma gravura em cobre mostrando o ducto pancreático. O pâncreas é uma glândula mista, sendo, ao mesmo tempo, exócrina e endócrina. É o órgão responsável pela produção e secreção de insulina e de glucagon. Esses dois hormônios são os responsáveis primários pela regulação da glicemia.

Para que as células das diversas partes do corpo humano possam produzir energia metabólica a partir da glicose, é necessário um transporte eficiente desta substância para o interior das mesmas. Assim, as células possuem receptores de insulina que, quando acionados, promovem esse transporte, diminuindo a glicemia. O glucagon tem efeito sobre a glicemia antagônico ao da insulina, pois aumenta a taxa da glicose sanguínea pela sua ação hepática, como veremos adiante.

As taxas sanguíneas de glicose devem atender às necessidades orgânicas. No caso do sistema nervoso, este atendimento é prioritário, já que todas as suas funções são dependentes diretamente da glicemia, pela *inabilidade das células nervosas para sintetizar glicogênio*, que é a forma de armazenamento de glicose na maioria das células. Nestas, os depósitos de glicogênio constituem a primeira linha de fornecimento de substrato energético e são mobilizados rapidamente para suprir as necessidades corporais por algumas horas, mas são insuficientes para períodos longos. Nessas condições, as gorduras e as proteínas, fornecem, respectivamente, glicerol e aminoácidos para que o fígado produza glicose. Denomina-se **gliconeogênese** (“nova produção de glicose”) a síntese hepática de glicose, a partir de piruvato, lactato, glicerol e aminoácidos. Os rins também são capazes de sintetizar glicose a partir das mesmas fontes, particularmente durante um jejum prolongado (de várias semanas), podendo chegar a produzir tanta glicose quanto o fígado.

O fígado utiliza os ácidos graxos, liberados das gorduras, para produzir uma outra fonte de energia, os **corpos cetôni-**

cos (relacionados quimicamente com a acetona). Os ácidos graxos são oxidados até formarem acetilCoA e transformados em corpos cetônicos, que são liberados no sangue e utilizados pelos tecidos capazes de oxidá-los através do *ciclo de Krebs*. *Jejuns prolongados levam à formação de grandes quantidades de corpos cetônicos*, que são eliminados pela expiração pulmonar, produzindo o odor característico exalado por pessoas nessa situação. Tal odor também é característico da expiração de indivíduos em crise de *diabetes mellitus*.

Neste capítulo, após uma breve revisão da anatomia do pâncreas, uma discussão será conduzida abordando as diversas características dos hormônios pancreáticos e das suas relações com o metabolismo dos glicídios. Ao final, alguns aspectos do *diabetes mellitus* também serão apresentados.

O PÂNCREAS

O pâncreas é uma glândula alongada e volumosa anexa ao duodeno. Tem mais ou menos 15 cm de comprimento,

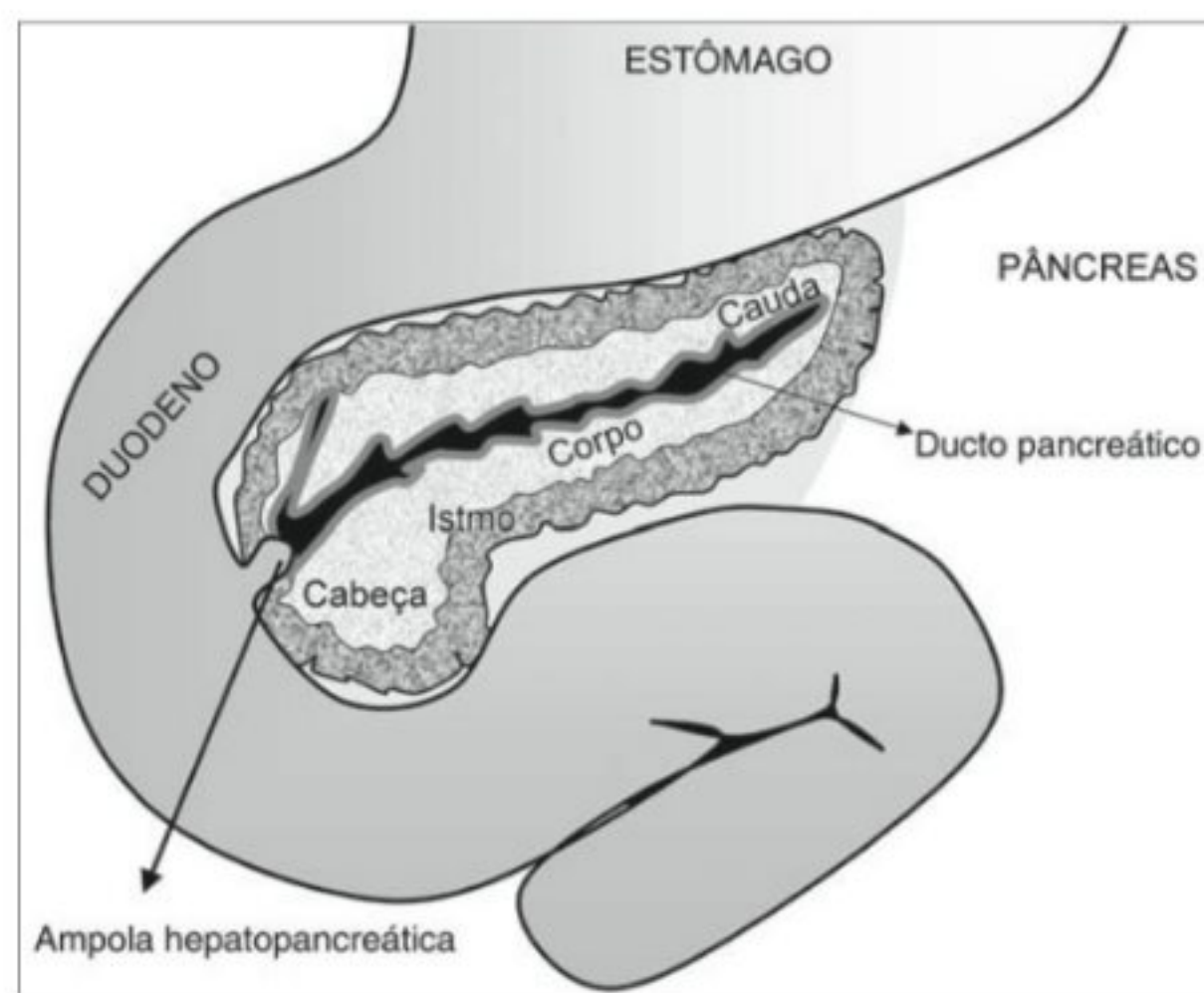


FIG. 18.1 Localização do pâncreas e sua relação com o duodeno.

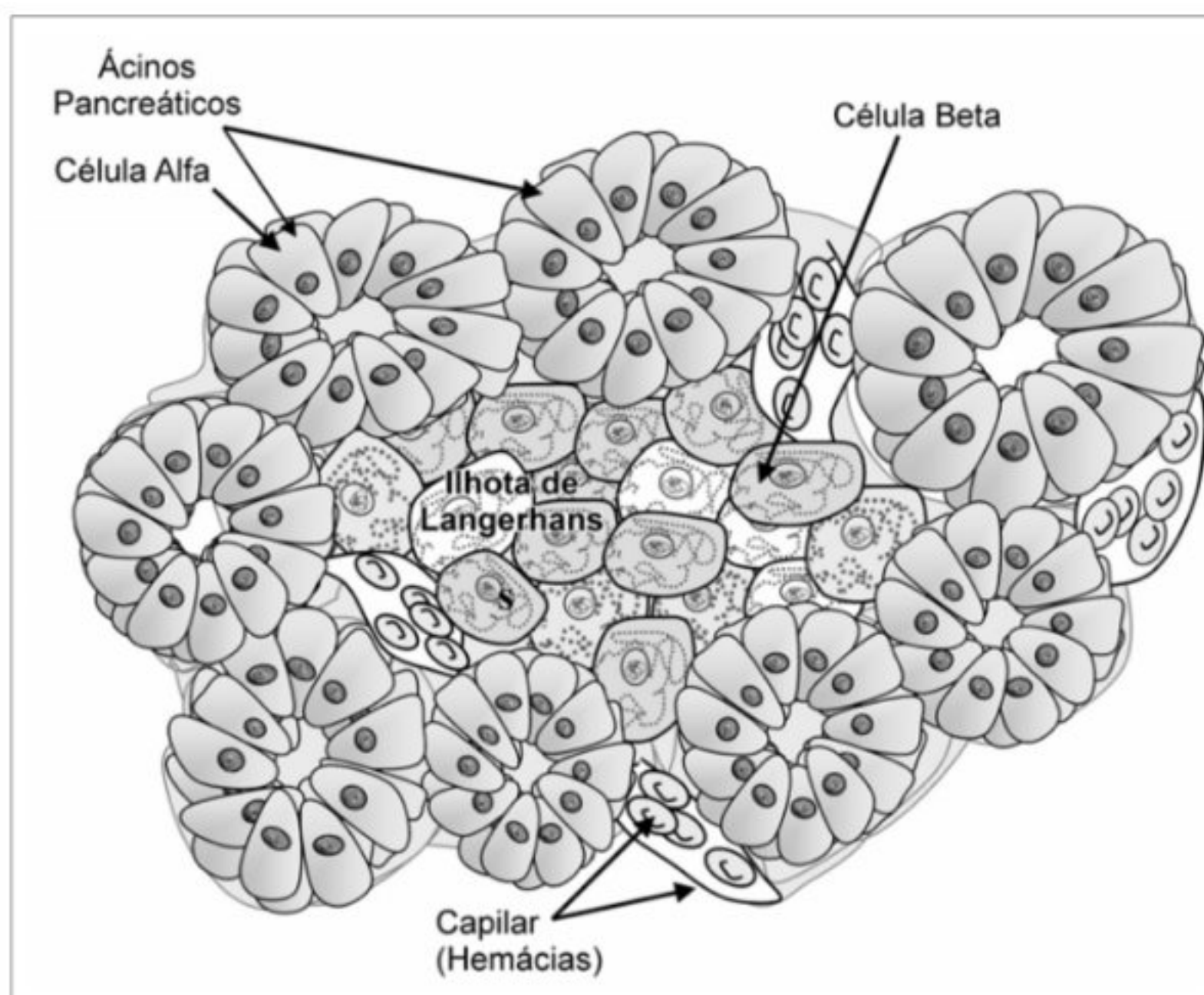


FIG. 18.2 Anatomia microscópica do pâncreas, mostrando as ilhotas de Langerhans, com suas células beta e alfa, e os ácinos.

peso médio de 70 gramas e formato triangular. Localiza-se transversalmente sobre a parede posterior do abdome superior, na alça formada pelo duodeno, imediatamente abaixo do estômago e posterior a este, entre o baço e o duodeno (Fig. 18.1). Sua coloração é branco-acinzentada e pode ser dividido em quatro porções: cabeça, istmo, corpo e cauda. A cabeça é o segmento mais volumoso e se encaixa no quadro duodenal; a cauda é afilada.

Como pode ser visto na Fig. 18.2, o pâncreas é formado por dois tipos distintos de tecido: os ácinos e as ilhotas de Langerhans. As células dos **ácinos** são responsáveis pela produção das enzimas envolvidas com síntese do suco pancreático, que é secretado para o duodeno, pelos ductos pancreático e pancreático acessório (de Wirsung e de Santorini). O ducto pancreático desemboca ao lado do ducto colédoco na ampola hepatopancreática (ampola de Vater).

As **ilhotas de Langerhans**, identificadas por Paul Langerhans em 1905, secretam hormônios diretamente para o sangue. O pâncreas contém muitos milhares de ilhotas de Langerhans, cada uma delas tendo dimensões inferiores a 1 mm. Essas ilhotas são formadas por vários tipos distintos de células, sendo os mais importantes as **células alfa** e as **células beta**. As células beta secretam o hormônio **insulina**, enquanto as células alfa secretam outro hormônio, o **glucagon**. Esses dois hormônios são proteínas pequenas, tendo a insulina peso molecular de 5.808 Da e o glucagon de 3.485 Da.

A INSULINA

A insulina é um hormônio essencial para o crescimento do corpo, pois na sua ausência o metabolismo dos carboidratos se torna incompetente para suprir as necessidades energéticas das células. A falta de insulina faz o organismo utilizar grandes quantidades de gordura, o que provoca perda de peso e acidose, devida à alta *produção de corpos cetônicos* ou *cetogênese*, o que pode levar ao coma. A falta completa de insulina causa um aumento da taxa sanguínea de glicose para valores muito acima do normal, ou seja, acima de 90 mg por 100 ml de sangue. Por outro lado, um aumento acentuado da insulina pode reduzir a glicose sanguínea até cerca de 25 mg/100 ml, ou um quarto da taxa normal.

Como em todo hormônio protéico, o mecanismo de ação da insulina envolve a sua interação com receptores específicos da membrana plasmática. Esses receptores estão presentes em praticamente todos os tecidos dos mamíferos. A concentração de tais receptores varia com o tipo celular. Nos eritrócitos há cerca de 40 receptores espalhados pela superfície celular, enquanto nas células adiposas e hepáticas existem mais de 200.000.

A partir da interação hormônio-receptor, uma série de eventos é deflagrada, terminando por acelerar o transporte de glicose através da membrana. Esse mecanismo não envolve a ativação da adenilciclase, como é comum nos mecanismos de hormônios protéicos, e nem produção de AMP cíclico intracelular.

As células do tipo beta secretam o hormônio insulina, enquanto as células alfa secretam o glucagon.

A insulina exerce efeitos muito pronunciados sobre o metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas.

O receptor de insulina é uma glicoproteína heterotetramérica formada por duas subunidades do tipo α e duas do tipo β , unidas por ligações dissulfeto. A subunidade α é extracelular, onde se localiza o sítio de ligação da insulina. A subunidade β é a parte integral (transmembranar) da proteína.

Insulina e Metabolismo dos Carboidratos e das Gorduras

São vários os efeitos da insulina nos tecidos, que visam ao controle sobre o **metabolismo dos carboidratos**. A insulina aumenta o transporte de glicose através da membrana celular, a disponibilidade de glicose no líquido intracelular, a utilização de glicose pelas células, a glicogênese (polimerização de glicose, formando glicogênio), principalmente no fígado e nos músculos. Com relação ao **metabolismo das gorduras**, a insulina tem importantes efeitos, pois aumenta a transformação de glicose em gordura, reduz a mobilização de ácidos graxos dos tecidos adiposos e reduz a utilização de ácidos graxos pelas células.

EFEITO SOBRE O TRANSPORTE E A UTILIZAÇÃO DA GLICOSE

A insulina acelera o transporte de glicose através da membrana das células, especialmente as musculares e adiposas, porque *ativa o mecanismo de difusão facilitada da glicose*. O aumento da velocidade do transporte de glicose promove a aceleração da utilização da glicose para a produção de energia no interior da maioria das células.

A **difusão facilitada da glicose** envolve (ver Cap. 3) uma proteína carreadora, à qual a glicose se liga para ser transportada através da membrana e liberada no citoplasma. Esse transporte se realiza sem que haja gasto de energia metabólica, sendo dependente apenas da ativação da proteína carreadora pela insulina e do gradiente de concentração da glicose. É altamente seletivo, pois os sítios de ligação na molécula carreadora têm afinidade somente com a D-glicose, e não com a L-glicose, que é um isômero da primeira. Num intervalo de segundos a minutos após a combinação da insulina com a membrana celular, a intensidade da difusão da glicose para o interior celular aumenta de 15 a 20 vezes.

A insulina ativa a difusão facilitada da glicose através da membrana.

Com relação ao fígado, a glicose difunde-se facilmente através da membrana hepática nos dois sentidos (para dentro e para fora das células), não dependendo de difusão facilitada. Mas a insulina aumenta essa difusão porque ativa várias enzimas das células hepáticas, promovendo o aprisionamento da

glicose no interior dessas células. Essas enzimas são a **glicoquinase**, que promove a reação da glicose com o íon fosfato, e a **glicogênio sintetase**, que age promovendo a polimerização da glicose para a formação de **glicogênio** (o polímero da glicose de alto peso molecular). Na ausência de insulina, outra enzima, a **fosforilase**, é ativada para hidrolisar o glicogênio e liberar as moléculas de glicose, que passam para o sangue.

EFEITO SOBRE ARMAZENAMENTO DE GLICOSE NOS TECIDOS

Após uma refeição, quando a glicemia está alta, o pâncreas secreta insulina para aumentar o transporte da glicose para as células hepáticas e musculares, que podem armazená-la sob a forma de glicogênio. Durante os intervalos entre as refeições, essas células convertem o glicogênio de volta a glicose, que será usada como fonte de energia. Após o preenchimento dos depósitos hepático e muscular de glicose, toda a glicose excedente no sangue é armazenada como gordura nos adipócitos. A maior parte (90%) dessa gordura é sintetizada no fígado, sendo este processo estimulado pela insulina. A gordura produzida no fígado é, então, levada para os adipócitos através do sangue, sendo transportada sob a forma de lipoproteínas. Apenas uma pequena parte de gordura (10%) é sintetizada pelas próprias células gordurosas.

Insulina e Crescimento Corporal

A insulina é um hormônio competente no aumento da síntese protéica e do crescimento corporal. Os seus efeitos sobre a deposição de proteínas são quase tão potentes quanto os do GH, sendo efeitos diretos e indiretos, e que se devem ao aumento de três fatores importantes: (1) da intensidade do transporte da maioria dos aminoácidos através da membrana celular, aumentando a disponibilidade de aminoácidos para a síntese de proteínas; (2) da formação de ARN (ou RNA) nas células; e (3) da atividade ribossomal no interior das células, que aumenta a formação de proteínas. A Fig. 18.3 mostra os principais efeitos da insulina sobre o metabolismo orgânico.

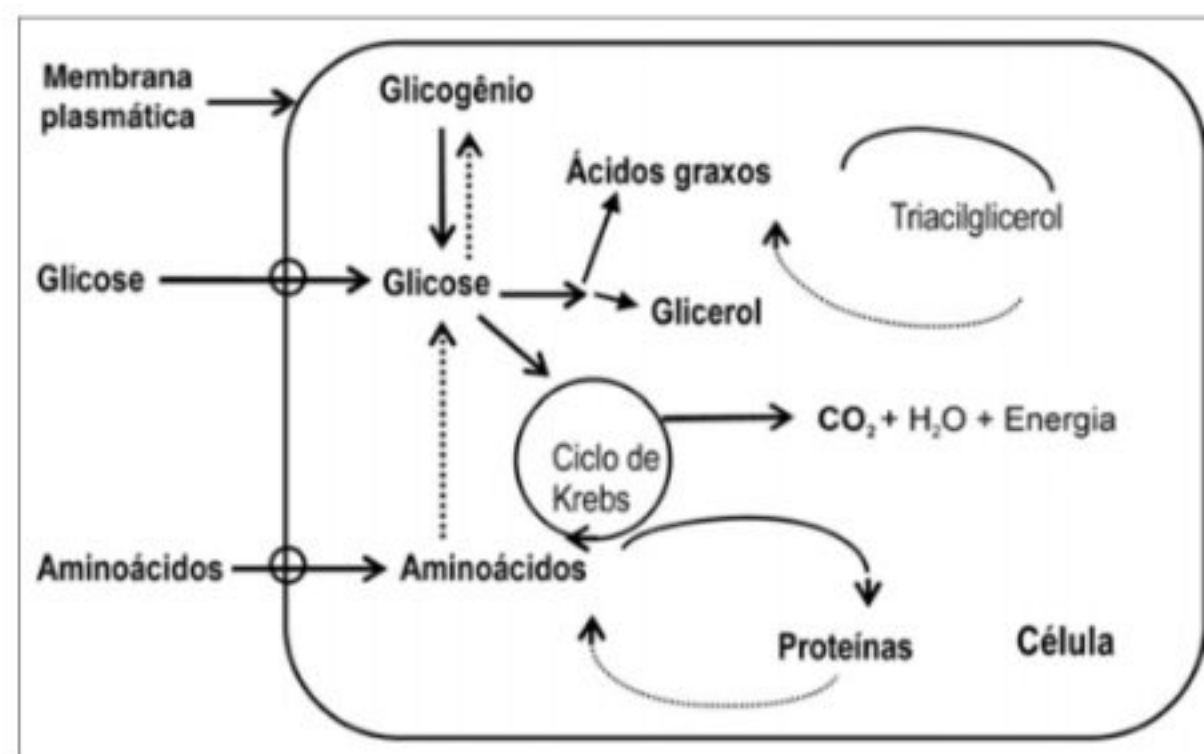


FIG. 18.3 Principais efeitos da insulina sobre o metabolismo orgânico.

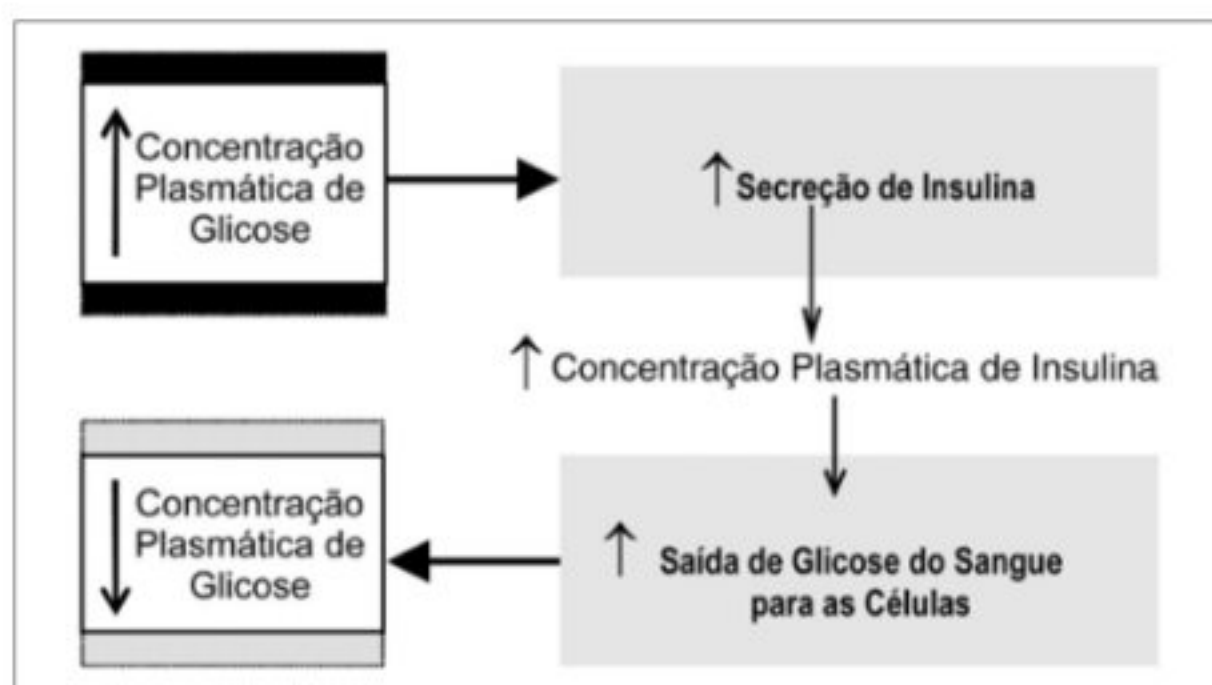


FIG. 18.4 Mecanismo de controle da secreção de insulina pelo pâncreas.

Controle da Secreção de Insulina

A secreção da insulina é controlada diretamente pela taxa de glicose no sangue que flui através do pâncreas (Fig. 18.4). Assim, a glicose age sobre as células beta das ilhotas de Langerhans. O aumento da glicemia estimula a secreção pancreática de insulina dentro de poucos minutos. Embora a exposição aguda à glicose e aos ácidos graxos livres promova a secreção de insulina, a exposição crônica a altas concentrações de ácidos graxos ou de glicose pode levar à inibição da secreção de insulina. Por outro lado, a insulina parece exercer *feedback* positivo na sua secreção, pela interação com seu receptor em células beta pancreáticas. Há sugestões de que alterações nos mecanismos moleculares dessa via de sinalização insulínica possam causar resistência dos receptores à insulina e diminuição da secreção deste hormônio.

O GLUCAGON

A palavra glucagon deriva de *gluco*, glucose, e *agon*, agonista, isto é, “agonista para a glicose”. É um hormônio protéico, de cadeia polipeptídica única simples, com 29 aminoácidos e peso molecular de 3.500, produzido pelas células alfa das ilhotas de Langerhans. São conhecidas inúmeras formas de glucagon, sendo que a forma biologicamente ativa tem 29 aminoácidos. A ação global do glucagon no organismo contrapõe-se à da insulina, pois tem como resultado o aumento do teor sanguíneo de glicose, enquanto a insulina o diminui.

O glucagon é o principal hormônio controlador da produção hepática de glicose e da cetogênese (produção de corpos cetônicos). Entretanto, tem pouca ou nenhuma influência na utilização da glicose pelos tecidos periféricos.

O glucagon ativa a produção de glicose no fígado e aumenta a glicemia.

Na realidade, tanto a insulina como o glucagon aumentam a disponibilidade de glicose para a utilização celular. O glucagon,

por mobilizar a glicose do fígado, e a insulina, por aumentar o transporte de glicose para o dentro da célula. Dessa forma, a ação conjunta desses dois hormônios é essencial durante o exercício intenso. O controle da secreção de glucagon é feito pela glicemia, porém, no sentido inverso da insulina. Quando a glicemia cai abaixo do normal, o pâncreas começa a secretar maiores quantidades de glucagon para o sangue, e a normalização da glicemia reduz a liberação do glucagon.

Mecanismos Básicos da Função do Glucagon

Os principais mecanismos acionados pelo glucagon que aumentam a glicemia são aumento da **glicogenólise** (degradação do glicogênio) e aumento da **gliconeogênese** (conversão de proteína e glicerol em glicose) no fígado para produção de glicose e disponibilização da mesma para ser transportada para o sangue.

O mecanismo de ação do glucagon envolve a produção de AMPc. Inicia a sua ação ativando a enzima **adenilciclase** nas membranas das células hepáticas, o que aumenta o teor de AMPc nessas células. Esse AMPc, então, ativa a enzima fosforilase, que promove a glicogenólise. O aumento da gliconeogênese hepática resulta da ativação do sistema enzimático das células hepáticas responsáveis por esse processo.

Os principais efeitos do glucagon nas células-alvo são mediados pela formação de AMPc cíclico.

REGULAÇÃO DA GLICEMIA PELO PÂNCREAS

A insulina é secretada quando o nível sérico de glicose aumenta, como após uma refeição (pós-prandial), quando se dá a absorção dos alimentos a partir do intestino. Durante a *fase absorptiva* e na *pós-absorptiva*, toda glicose vinda dos nutrientes está sendo armazenada ou utilizada. Além de diminuir a glicemia, a insulina age em quase todos os tecidos influenciando uma série de mecanismos metabólicos, que podem ser vistos na Tabela 18.1, que resume as ações da *insulina* e do *glucagon*.

No tecido adiposo, a insulina facilita o armazenamento de glicose, ativando a sua conversão em ácido graxo (lipogênese). Em prol dessa reserva energética, a insulina também inibe a lipólise (quebra da gordura) e a oxidação das gorduras. No fígado, a insulina ajuda na conversão de glicose em glicogênio, além de diminuir a *gliconeogênese*. Essas ações da insulina são antagônicas às ações dos hormônios *glucagon*, *adrenalina* e *cortisol*, que são *hiperglicemiantes*.

Na *fase pós-absorptiva*, à medida que o nível glicêmico cai, a secreção de insulina diminui. Em dado momento, o nível plasmático do glucagon começa a aumentar. O resultado dessa mudança é a redução gradativa da síntese de gordura,

TABELA 18.1 Ações da insulina e glucagon sobre o metabolismo

	Insulina	Glucagon
Síntese de proteínas	estímulo	inibição
Síntese de gordura	estímulo	inibição
Glicogênese	estímulo	inibição
Lipólise	inibição	estímulo
Oxidação de glicose	inibição	estímulo
Glicogenólise	inibição	estímulo
Gliconeogênese	inibição	estímulo
Catabolismo protéico	inibição	estímulo

com aumento da lipólise periférica e da oxidação das gorduras. Os níveis séricos de glucagon aumentam e os processos de glicogenólise e gliconeogênese vão liberando glicose e a glicemia vai sendo reposta.

DIABETES MELLITUS

O *diabetes mellitus* (DM) é uma *doença metabólica* conhecida desde a antiguidade, havendo menção a sintomas típicos da mesma no papiro de Ebers, do século XV a.C., descoberto no Egito. A palavra *diabetes* vem do grego e significa “sifão” ou “correr através”, sendo o nome designado por Areteu da Capadócia (século II d.C.) a essa doença metabólica, devido aos seus dois sintomas mais proeminentes: poliúria (intensa eliminação de água pela urina) e polidipsia (consumo exacerbado de água). Areteu da Capadócia, através dessa denominação, queria expressar que “a água entrava e saía do organismo do diabético imediatamente, sem fixar-se nele”. Neste mesmo século, Galeno também se referiu ao diabetes como uma incapacidade dos rins em reter água. Em 1679, uma descrição do diabetes feita por Thomas Willis chamou a atenção para o teor adocicado da urina, dando-lhe o nome de *diabetes mellitus* (*mellitus* significa “sabor de mel”). Em 1775, Dopson mostrou a presença de glicose na urina (glicosúria). *Mellitus* distingue essa urina daquela característica do *diabetes insípido*, que também apresenta glicosúria, mas por causa da poliúria pela deficiência de ADH.

Fisiopatologia do DM

O DM envolve um grupo heterogêneo de doenças metabólicas que levam ao desenvolvimento de hiperglicemia (aumento dos níveis de glicose no sangue), resultado de defeitos na secreção de insulina e/ou ação da insulina nos tecidos. Na maioria dos casos, o DM é causado por degeneração ou inativação das células beta das ilhotas de Langerhans e, em muito menor número de casos, pode ser devido à destruição da insulina circulante. Entretanto, pode ser também por diminuição da resposta dos receptores.

A *degeneração* ou *inativação das células beta* pancreáticas pode ser causada por herança *genética* ou resultar do desenvolvimento de doença auto-imune contra essas células, que são então destruídas pela *ação de anticorpos*. No caso da *destruição da insulina*, são produzidos *anticorpos antiinsulina* que destroem o hormônio antes de sua ação nos tecidos. Neste caso, a quantidade de insulina secretada é normal, mas ela não consegue cumprir a sua função.

O diabetes mellitus pode resultar da degeneração ou inativação das células beta pancreáticas ou da destruição auto-imune da insulina circulante.

O DM é uma doença complexa, associada a um transtorno global do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, havendo múltiplos fatores implicados em sua patogênese. A prevalência na população adulta é estimada em 7,4%. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, havia cerca de 171 milhões de pessoas com DM em 2006, sendo significativo o potencial de aumento do número de casos em função da vida moderna. É uma doença que ocorre em todo o mundo, sendo, porém, mais comum (especialmente a tipo II) nos países mais desenvolvidos. O aumento dos índices de DM em países em desenvolvimento segue a tendência de urbanização e mudança de estilos de vida. Hoje, há estudos estatísticos mostrando que o estresse social é um fator que favorece o desenvolvimento do DM em indivíduos propensos.

Anormalidades Clínicas do DM

O DM predispõe a diversas afecções. Assim, os indivíduos que têm esta doença são em geral reconhecidos como pacientes mais vulneráveis a uma série de complicações de natureza metabólica e infecciosa. As doenças cutâneas são notavelmente comuns e de natureza variada; mas as de etiologia infecciosa predominam, sendo, em geral, agravadas pelas implicações próprias da doença: as alterações vasculares e nervosas.

Devido ao influxo deficiente da glicose, a anormalidade primária observada no DM é a incapacidade das células na

utilização de quantidades adequadas de glicose para a produção de energia, resultando no uso de quantidade excessiva de gordura. Isso faz com que o teor sangüíneo de glicose fique muito aumentado, podendo chegar, em casos extremos, até dez vezes o normal. Em função disso, *grande quantidade de glicose é eliminada pela urina*, visto que os túbulos renais não conseguem reabsorver toda a glicose que passa através deles por minuto. Junto com a glicose, *grande volume de água* também é eliminado, devido à alta pressão osmótica gerada pela concentração exagerada de glicose no filtrado que passa pelos túbulos renais. Assim, a pessoa diabética perde grandes quantidades de água e de glicose na urina, podendo incorrer em quadro de desidratação do organismo. Pela utilização inadequada da glicose pelos tecidos, a pessoa perde peso e fica enfraquecida, pois o organismo compensa essa deficiência com o aumento do consumo de gorduras e de proteínas. Nessa condição, o estado nutricional deficiente faz com que a pessoa diabética sinta muita fome.

O DM resulta em um conjunto variado de anormalidades clínicas e laboratoriais, incluindo a obesidade, a hipertensão, a hiperlipidemia e a arteriosclerose. Dessa forma, os pacientes diabéticos têm maior propensão a desenvolver doenças oculares e renais do que os não diabéticos. Tais pacientes têm que estar sempre atentos à ocorrência de feridas nas extremidades do corpo (pés, pernas e mãos) que não cicatrizam e que podem complicar severamente com o surgimento de necrose, exigindo a amputação de parte de um membro para preservar sua vida.

A aterosclerose pode causar acidentes vasculares cerebrais, doenças cardíacas, lesões renais e distúrbios circulatórios de uma forma geral. Isto se dá por causa do alto metabolismo das gorduras e do conseqüente depósito do colesterol nas paredes dos vasos sangüíneos. Mesmo em diabéticos tratados, é muito difícil evitar as lesões vasculares e a arteriosclerose tardia.

Os Tipos de DM e Suas Características

Segundo o Comitê de Especialistas da Associação Americana de Diabetes (ADA, 1997), o DM pode ser compreendido em 4 tipos: (1) DM tipo 1 (DM1); (2) DM tipo 2 (DM2); (3) DM gestacional; e (4) outros tipos de DM ou DM tipo 3 (DM3).

DM TIPO 1

É o tipo de DM em que se observa a produção de muito pouca ou nenhuma insulina, havendo necessidade de reposição diária de insulina, sendo, por isto, chamado de *DM insulino-dependente* ou *diabetes infantil*. Cerca de 5% das pessoas diabéticas têm diabetes tipo 1. É mais freqüente em jovens e crianças e apresenta um grande potencial de produzir insuficiência renal antes dos 50 anos.

Para a reposição hormonal, o número de injeções diárias de insulina é variável em função da quantidade ainda pro-

duzida pelo pâncreas e do tratamento escolhido. A insulina sintética pode ser de ação lenta ou rápida. A de ação lenta é ministrada pela manhã (ao despertar do indivíduo) e à noite (antes de dormir). A de ação rápida é indicada logo após as grandes refeições.

O controle rigoroso da dieta é importantíssimo para o DM1, devendo o paciente evitar carboidratos simples (doces, refrigerantes etc.) e manter constância na taxa calórica ingerida em cada refeição. O DM1 sem controle dietético pode resultar em surtos de hipoglicemia ou hiperglicemia, que se não tratados devidamente podem deixar seqüelas ou até causar a sua morte.

DM TIPO 2

O DM2 também é conhecido pelas denominações *diabetes não-insulino-dependente*, para diferenciá-lo do DM1, *diabetes do adulto*, *diabetes relacionado com a obesidade* etc. Se desenvolve freqüentemente em adultos, com maior incidência após os 40 anos, tendo uma correlação importante com o sedentarismo e a obesidade (60 a 90% dos portadores da doença são obesos), além de ter um fator hereditário maior do que no tipo 1. É cerca de 8 a 10 vezes mais comum do que o DM1 e os seus mecanismos fisiopatológicos são complexos e ainda envolvidos por algumas dúvidas. Muitas vezes, a produção de insulina pelo pâncreas não é descontinuada, estando o problema associado à incapacidade de absorção de glicose pelas células musculares e adiposas. Esta condição é chamada de *resistência insulínica* e envolve uma resposta diminuída dos receptores à ação da insulina.

O DM2 pode responder ao tratamento à base de dieta hipocalórica e exercícios físicos. Mas, ao longo do tempo, torna-se necessário o uso de medicamentos hipoglicemiantes orais e, por fim, a introdução da administração diária de insulina.

DIABETES GESTACIONAL

É a forma de DM que aparece ou é detectada pela primeira vez na gravidez e ocorre em mulheres sem história prévia de DM. A taxa de ocorrência é de 2-5% das gestações e, se não tratada, pode causar sérios problemas para a mãe e para o bebê. Pode desaparecer ao fim do período gestacional, mas em 20 a 50% das mulheres acometidas, o DM persiste após o parto.

OUTROS TIPOS DE DM OU DM3

O DM3 ocorre em menos que 5% de todos os casos conhecidos e inclui várias etiologias, que podem ser agrupadas em 5 subtipos: DM secundário à doença no pâncreas; causado por defeitos hormonais; por resistência à insulina determinada geneticamente; resultante de defeito genético em células beta; e originado por compostos químicos ou fármacos.

O DM3 *secundário a doenças pancreáticas* pode resultar de pancreatite crônica (inflamação geralmente causada pelo

alcoolismo crônico), destruição pancreática por depósito de ferro denominado hemocromatose (extremamente rara) ou retirada cirúrgica de grande parte do pâncreas. Nesses casos, o DM está associado a diarreia com perda de gordura nas fezes, pois o pâncreas afetado extensamente também não produz enzimas digestivas suficientes. O **DM3 secundário ao aumento de função de glândulas endócrinas** resulta de doenças glandulares capazes de prejudicar a ação da insulina, causando DM em pessoas predispostas. São exemplos: hipertireoidismo, doença de Cushing (da supra-renal), acromegalia e gigantismo. Também pode resultar de tumores de sistema nervoso simpático (feocromocitoma) e de células alfa do pâncreas (glucagonoma).

O **DM3 por resistência congênita ou adquirida à insulina**, como o nome diz, pode ser adquirido ou congênito, e envolve a formação de anticorpos anti-receptores. Ocorre aumento da produção de insulina acompanhado de diminuição ou alteração dos receptores celulares de insulina de tecido gorduroso, músculo etc. No **DM3 associado a poliendocrinopatias auto-imunes** há produção de anticorpos anticélula beta, assim como produção de anticorpos contra células de outras glândulas e/ou outros tecidos, sendo os mais frequentes: a tireóide, a supra-renal, as glândulas gástricas, as salivares e os músculos, além da ocorrência de vitiligo, alopecia (intensa queda de cabelos), hepatite crônica etc.

No **DM3 relacionado à anormalidade da insulina (insulinopatias)** há produção aumentada de insulina, mas com alteração de sua estrutura molecular. O **diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)** caracteriza-se pelo surgimento tardio (entre 35 e 60 anos) do DM1, por isso é

também conhecido como DM tipo 1,5. Costuma ser confundido com o do tipo 2. O seu diagnóstico é feito através de teste do anticorpo GAD. No Brasil, atinge entre 2 e 12% dos casos de DM. Em geral, há histórico familiar de DM1, de doenças de Hashimoto ou Graves. O **DM3 associado a desnutrição e fibrocalculoso** resulta de dano pancreático, com destruição das ilhotas de Langerhans; é mais comum em pessoas jovens de países tropicais pobres, onde é comum a baixa ingestão protéica e o alto consumo de alimentos que contêm cianetos, como a mandioca amarga.

Cetose e Coma Diabético

O intenso metabolismo das gorduras que ocorre no DM pode levar à produção de quantidades muito grandes de cetos-ácidos ou corpos cetônicos. Quando a taxa sangüínea dessas substâncias atinge 10 mEq/litro, que é dez vezes maior do que o normal, o pH dos líquidos orgânicos pode cair de seu valor normal de 7,4 para valores tão baixos quanto 7,0-6,9.

O rápido metabolismo das gorduras que ocorre no DM leva à produção de grande quantidade de corpos cetônicos, que causa acidose sangüínea.

O grau elevado de acidose não pode perdurar por muitas horas, pois leva ao coma e é incompatível com a vida. A acidose provoca aumento intenso no ritmo e na profundidade da respiração, para intensificar a eliminação do gás carbônico e compensar a acidose metabólica. O tratamento consiste na pronta administração de insulina; isto não ocorrendo, a pessoa morre em 24 horas.

IV

FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR, RENAL, DIGESTIVA E GENITAL

Elementos da Fisiologia Cardiovascular

Como em todos os vertebrados, o sistema circulatório humano é constituído de um circuito fechado, no qual o sangue circula continuamente por uma rede de vasos (artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias), após ser bombeado pelo coração.

O sistema circulatório pode ser dividido em três circuitos distintos: a circulação sistêmica ou grande circulação, a circulação pulmonar ou pequena circulação e a circulação coronariana.

A **grande circulação** ou **circulação sistêmica** é o circuito percorrido pelo sangue que sai pela aorta até o seu retorno de volta ao átrio direito, através das veias cavas. A **pequena circulação** ou **circulação pulmonar** é o circuito percorrido pelo sangue que sai do coração pelo tronco pulmonar, circula pelos capilares pulmonares e, depois de oxigenado, retorna para o coração através das veias pulmonares. A **circulação coronariana** é o circuito que o sangue faz percorrendo as artérias coronárias, que se formam a partir da aorta, para irrigar o próprio coração, voltando para o átrio direito através do sistema venoso coronariano.

O sangue é um líquido viscoso composto de células e plasma, sendo 99% das células constituídos por glóbulos vermelhos, as hemácias ou eritrócitos (células transportadoras de oxigênio), e o restante, por células brancas ou leucócitos (células imunológicas). A viscosidade do sangue é três vezes maior do que a da água e, por consequência, a pressão necessária para impulsionar o sangue através de um determinado tubo é três vezes maior do que aquela requerida para impulsionar água através do mesmo tubo. O **plasma** é a porção do sangue sem as células, sendo constituída por água, proteínas e sais.

O sangue percorre todo o corpo através das artérias e veias. As artérias se ramificam até formarem vasos extremamente finos, os capilares, que permitem que o sangue entre em contato estreito com os líquidos e todas as células. Nos capilares, o sangue desempenha três funções: (1) transporta o oxigênio até os tecidos, (2) conduz os nutrientes até as células do organismo e (3) recolhe os produtos residuais dos tecidos. Ao sair dos capilares, o sangue cai no sistema venoso, circulando inicialmente pelas vênulas, passando para as veias de médio porte, que se unem para formar veias maiores, até que, por último, todo o sangue venoso sistêmico se reúne

na veia cava superior e na inferior e conflui para o coração, completando o circuito. Neste trajeto, o sangue passa pelos rins, onde ficam retidos muitos dos resíduos do metabolismo celular. Em seu retorno para o coração, o sangue leva o gás carbônico (CO_2) que absorveu das células, tendo deixado em seu lugar o oxigênio (O_2).

O sangue flui quase sem resistência pelos grandes vasos, ao contrário do que ocorre nas arteríolas e capilares, onde há considerável resistência ao fluxo, devido aos seus pequenos calibres. A força que impulsiona o sangue através desses pequenos vasos é gerada pelo coração, que o bombeia sob alta pressão para dentro das artérias. Esta pressão é, normalmente, em torno de 120 mmHg na circulação sistêmica e 22 mmHg na circulação pulmonar.

O entendimento da Fisiologia do Sistema Cardiovascular depende de um conhecimento bem estruturado da sua anatomia e das inter-relações das suas diversas estruturas. Assim, este capítulo se inicia fazendo uma revisão das características morfológicas mais importantes dessas estruturas, para então discutir os diversos aspectos do funcionamento desse sistema, incluindo os que dizem respeito a alguns de seus distúrbios.

ANATOMIA DOS ELEMENTOS DO SISTEMA CIRCULATÓRIO

Coração

O coração humano é um órgão em forma de cone, com mais ou menos 12 cm de comprimento por 8 cm de largura. Está situado na *cavidade torácica* (Fig. 19.1), atrás do osso *esterno* (é retroesternal), e acima do *diafragma*. Localiza-se numa disposição oblíqua entre os pulmões, sendo a sua base medial e o ápice lateral. É um órgão essencialmente muscular e oco; e seu funcionamento está sob controle involuntário. Apresenta quatro cavidades: dois *átrios* (com dois apêndices externos – as *aurículas*) e dois *ventrículos*.

Os átrios recebem o sangue das veias, enquanto os ventrículos impulsionam o sangue para o interior das artérias.

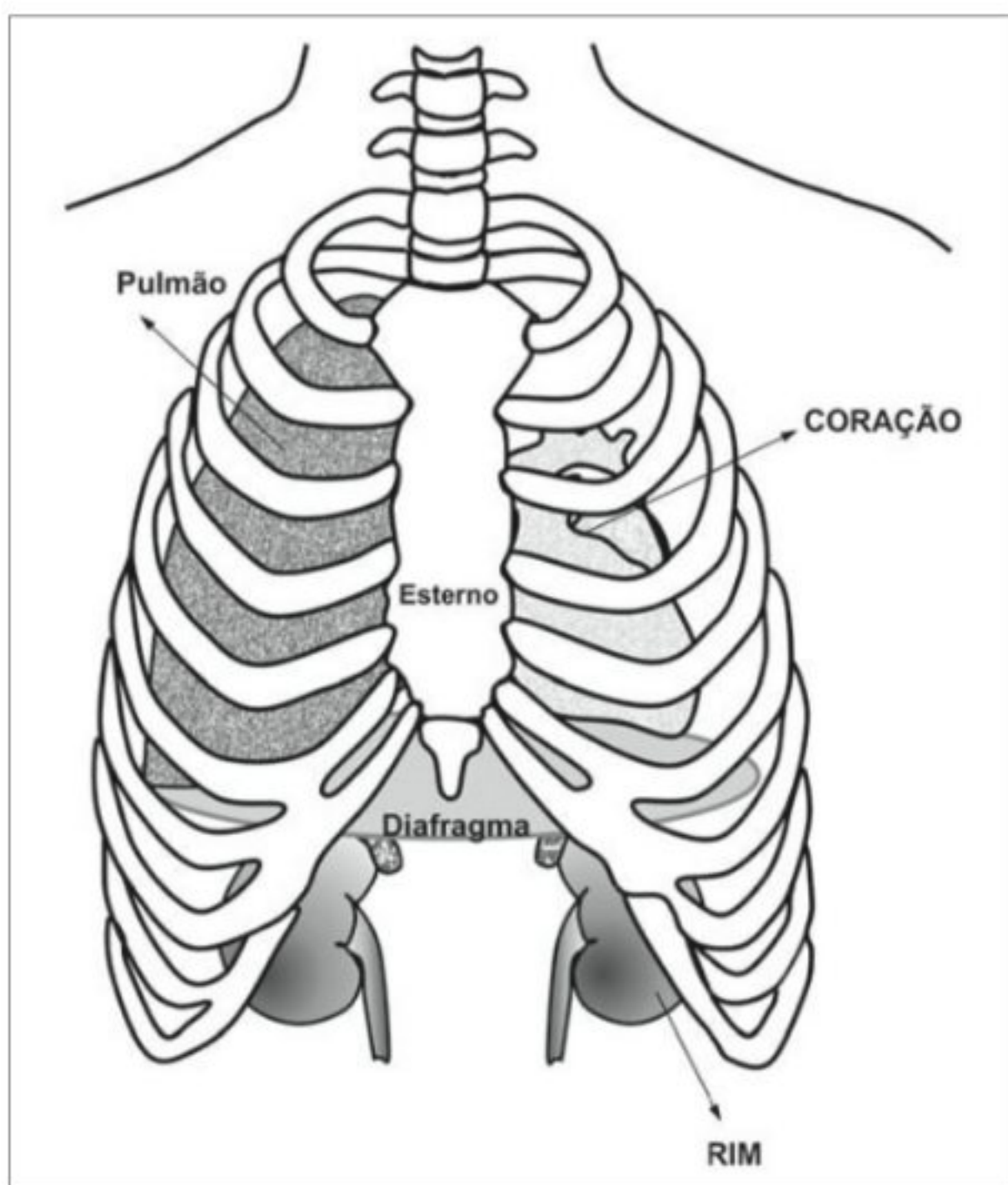


FIG. 19.1 Localização do coração no tórax.

Pela base do coração entram e saem os vasos sanguíneos a ele associados: (1) as veias cavas superior e inferior, que se conectam ao átrio direito; (2) as quatro veias pulmonares (duas de cada pulmão), que se conectam ao átrio esquerdo; (3) o tronco pulmonar, que se forma no ventrículo direito e se bifurca formando a artéria pulmonar direita e a esquerda; e (4) a artéria aorta, que sai do ventrículo esquerdo.

A massa contrátil do coração, o **miocárdio** ou músculo cardíaco, é revestida internamente por uma membrana delgada, o **endocárdio**, e externamente é envolvida por um saco fibrosseroso, o **pericárdio**. O miocárdio é composto por um tecido muscular especial, sendo suas células chamadas de cardiomiócitos.

O pericárdio é um saco fibrosseroso que envolve o coração, separando-o dos demais órgãos do mediastino; sem, porém, aderir intimamente ao seu tecido. É formado por dois folhetos: o pericárdio fibroso (folheto externo) e o pericárdio seroso (folheto interno). Este último é composto por duas lâminas: a lâmina parietal (aderente ao pericárdio fibroso) e a lâmina visceral ou **epicárdio** (aderente ao miocárdio). Entre os dois folhetos do pericárdio, há uma cavidade virtual, a **cavidade pericárdica**, onde se encontra um líquido viscoso.

No interior do coração, há três septos: o atrioventricular (que separa o átrio do ventrículo), o interatrial (que separa os dois átrios) e o interventricular (que separa os dois ventrículos).

As cavidades cardíacas comunicam-se entre si através dos orifícios ou **óstios atrioventriculares** (Fig. 19.2). Há também

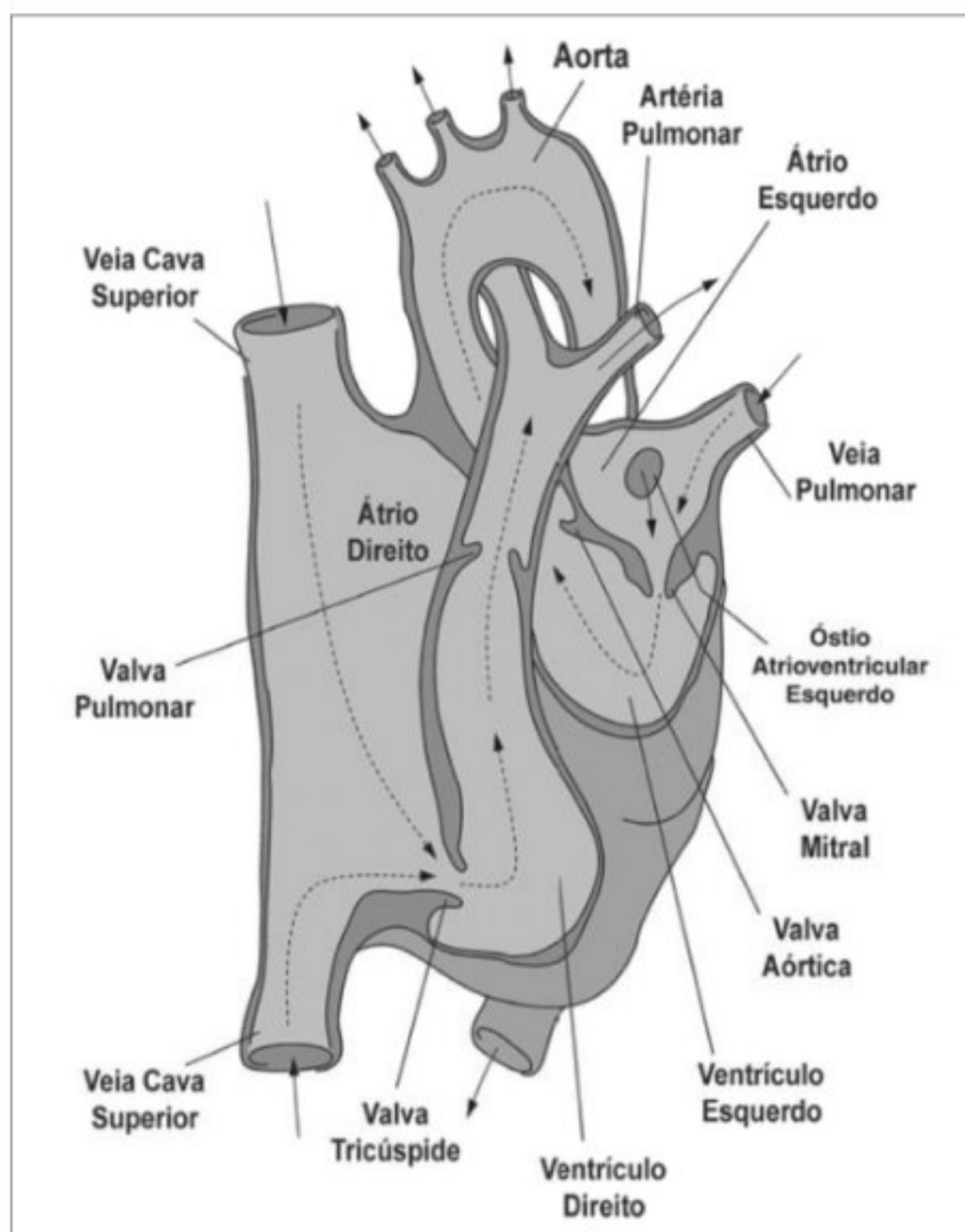


FIG. 19.2 A comunicação das cavidades do coração. As valvas cardíacas.

dois óstios comunicando essas cavidades com as artérias aorta e pulmonares, sendo ao todo quatro óstios: os **óstios atrio-ventriculares direito e esquerdo**, o **óstio ventriculoaórtico** e o **óstio ventriculopulmonar**. Neles se encontram as **válvulas** ou **cúspides**, que formam sistemas chamados de **valvas** (Figs. 19.2 e 19.3). As válvulas são lâminas de tecido conjuntivo denso recoberto, em ambas as faces, pelo endocárdio.

As **valvas atrioventriculares** são: a **tricúspide** (constituída por três válvulas ou cúspides), localizada no lado direito do coração; e a **mitral ou bicúspide** (formada por duas cúspides), do lado esquerdo. As **valvas arteriais** são: a sigmóide **pulmonar** (com três válvulas semilunares) do lado direito do coração e a sigmóide **aórtica** (três válvulas semilunares) do lado esquerdo. A função das válvulas cardíacas é impedir o refluxo do sangue entre as cavidades separadas por elas. Através dessas válvulas e de outras, espalhadas pelo sistema circulatório, é que a circulação do sangue em um sentido único.

Circundando os óstios, há uma massa contínua do tecido conjuntivo fibroso, formando quatro anéis fibrosos, onde se inserem as valvas (Fig. 19.3) e as camadas musculares. Esta estrutura fibrosa no interior do miocárdio forma o **esqueleto fibroso do coração**.

No interior das cavidades cardíacas estão as **cordas tendíneas**, que fixam as valvas aos **músculos papilares**, que são

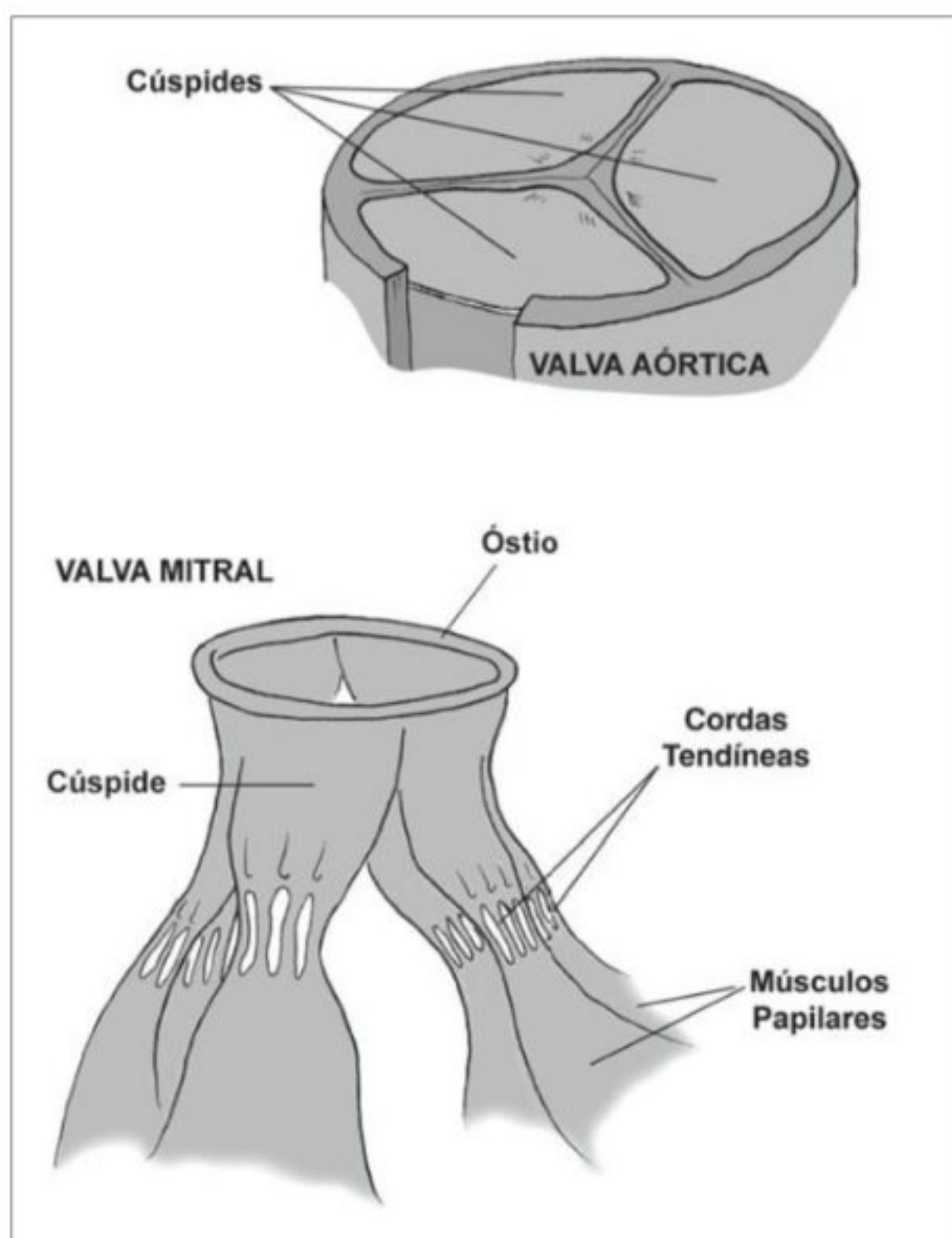


FIG. 19.3 As cúspides da valva aórtica (acima), o esqueleto fibroso do coração e a relação entre as cordas tendíneas e os músculos papilares (abaixo).

projeções do miocárdio sobre as paredes internas dos ventrículos. A tração desses músculos sobre as válvulas impede a reversão da valva para o átrio durante a contração do ventrículo e o conseqüente refluxo do sangue.

O músculo cardíaco é nutrido através de um complexo de artérias e veias particulares: as coronárias (direita e esquerda). As *artérias coronárias*, direita e esquerda, se originam da aorta, sendo as duas artérias coronárias mais importantes. Esta última freqüentemente se divide em artéria coronária descendente anterior e artéria circunflexa. O sangue que sai dessas artérias, ao final da circulação, é coletado pela grande veia coronária, que termina diretamente no átrio direito. As células localizadas no terço interno do músculo cardíaco (na superfície interna do coração) recebem nutrientes e oxigênio diretamente do sangue que passa pelas cavidades cardíacas, enquanto as células dos dois terços mais externos (região subepicárdica) dependem da circulação coronariana.

O coração é um órgão relativamente autônomo. Possui uma circulação particular e o estímulo que o faz contrair nasce no interior do átrio direito, ou seja, o batimento cardíaco independe do sistema nervoso. No entanto, ao coração chegam impulsos do sistema autônomo, através do nervo vago e dos nervos ganglionares simpáticos. Tais impulsos regulam o

funcionamento cardíaco: o simpático aumenta a frequência dos batimentos e a força de contração ventricular, e o vago diminui esta frequência.

No átrio direito há um pequeno agrupamento de células chamadas de nó sinusal ou sinoatrial, que atua como um **marca-passo**, gerando potenciais de ação que se propagam pelo miocárdio e fazem o coração contrair e relaxar a cada ciclo cardíaco.

O **nó sinusal** ou **sinoatrial** fica localizado no sulco terminal, na porção pósterio-superior do átrio direito, na junção da veia cava superior com o átrio. Possui dois tipos celulares: um responsável pela geração de potenciais de ação (potencial marca-passo), e outro, envolvido na transmissão do impulso às células atriais vizinhas ao nó.

No nó sinoatrial começa o **sistema de condução cardíaca**, que é esquematizado na Fig. 19.4. Este é um sistema de feixes de células especializadas que conduz os impulsos nervosos através de todo coração. Existem quatro vias de condução dos potenciais através do átrio: o feixe miocárdico interatrial anterior, que conduz diretamente do nó sinoatrial ao átrio esquerdo; e os feixes internodais anterior, médio e posterior, entre o nó sinoatrial e o atrioventricular. Do nó atrioventricular, surge o fascículo atrioventricular (feixe de His). Este segue para a porção inferior do septo interventricular, onde se divide em dois ramos, direito e esquerdo, que se dirigem para o miocárdio dos ventrículos direito (ramo direito) e esquerdo (ramo esquerdo).

O **nó atrioventricular** está alojado na face posterior do átrio direito, junto ao septo interatrial, na proximidade do



FIG. 19.4 Esquema mostrando a relação entre os elementos do sistema de condução cardíaca.

seio coronário. O feixe internodal associa-se ao nó atrio-ventricular na sua parte superior, e no lado inferior deste nó começa o feixe de His, que parte em direção ao septo interventricular. O **feixe de His** apresenta um curto tronco, que se estende do nó atrioventricular para baixo, atravessa do átrio para o ventrículo, passando pelo anel fibroso do óstio atrioventricular, e segue, bifurcando-se posteriormente nos ramos direito e esquerdo. Essas ramificações, que são as fibras de Purkinje (ramo subendocárdico), vão formar uma intrincada rede que se distribui por toda a face endocárdica dos ventrículos.

Vasos Sangüíneos

De uma forma geral, as paredes dos vasos sangüíneos são constituídas por três túnicas, ou camadas, de tecidos: a íntima, a média e a adventícia, que são mais definidas nas artérias e estão ausentes nos capilares.

A **túnica íntima** está em contato direto com o fluxo sangüíneo. Esta túnica é constituída por uma camada de células pavimentosas simples (o endotélio) e uma camada de tecido conjuntivo subendotelial. O endotélio é o revestimento da luz do vaso. A **túnica média** é composta por células musculares lisas, dispostas circularmente, e de tecido elástico, sendo mais desenvolvida nas artérias do que nas veias. A **túnica**

adventícia é a mais externa, sendo constituída de tecido conjuntivo e pode conter células musculares. É a camada mais desenvolvida nas veias.

As **artérias** são os vasos por onde o sangue circula centrifugamente (se afasta) em relação ao coração. Há artérias de grande, médio e pequeno calibre, e arteríolas. A partir da aorta, as artérias vão se ramificando, diminuindo em calibre, até formarem arteríolas. Podem ser superficiais (como as artérias cutâneas) ou profundas e se ramificam em ramos terminais (grande maioria dos ramos arteriais, p. ex., aorta descendente), ramos colaterais ou ramos recorrentes. A Fig. 19.5 mostra esquematicamente esses tipos de ramificação.

As paredes das artérias de grande e médio calibre são constituídas pelas três túnicas descritas anteriormente, sendo a túnica média espessa, com várias camadas de músculo liso. Porém, esta se torna mais delgada com a diminuição do calibre arterial, de forma que, nas arteríolas, há apenas a túnica íntima e uma ou duas camadas de músculo liso.

A Fig. 19.6 mostra uma representação da relação entre os vasos sangüíneos, com os capilares se interpondo entre as artérias e as veias.

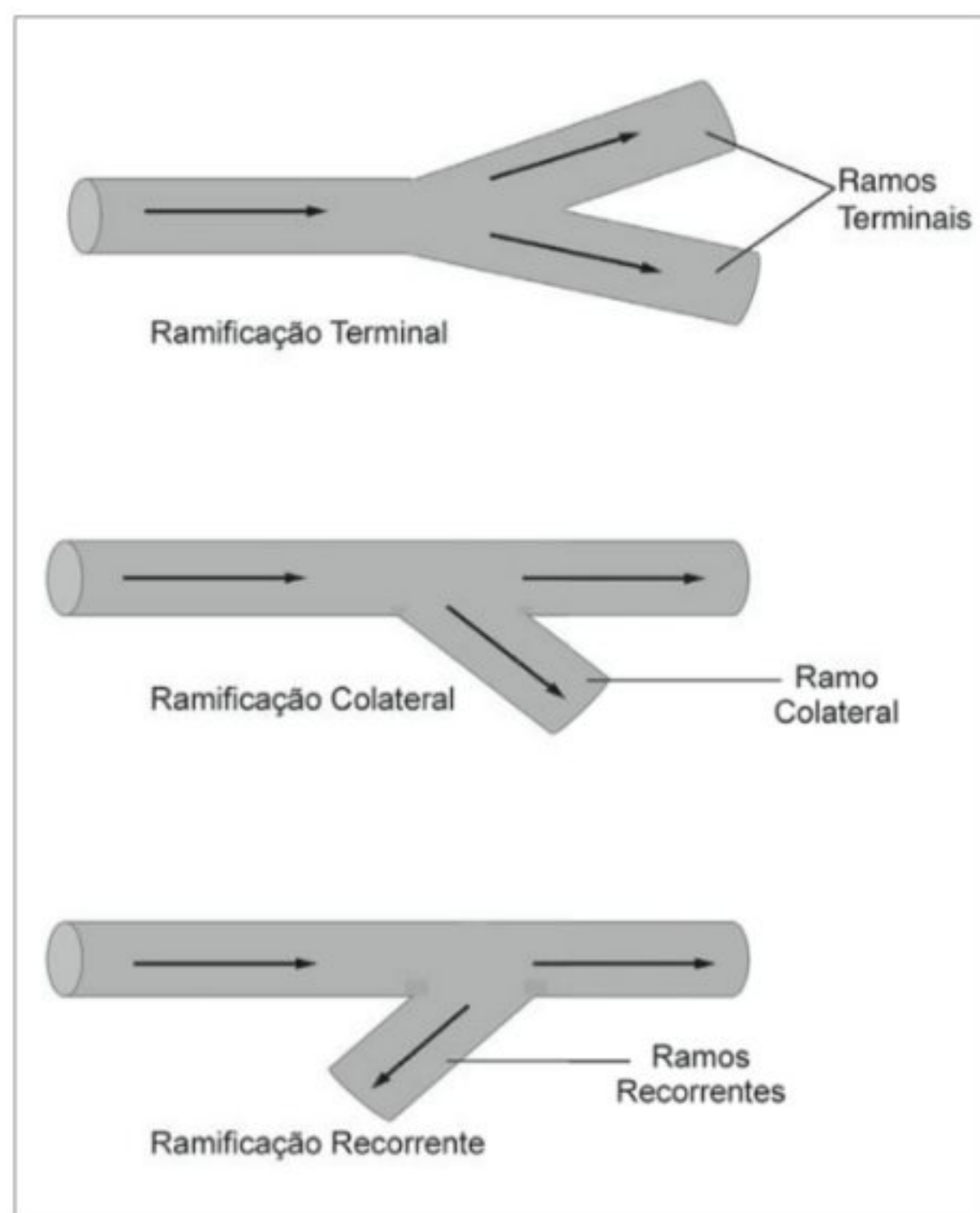


FIG. 19.5 Tipos de ramificação arterial.

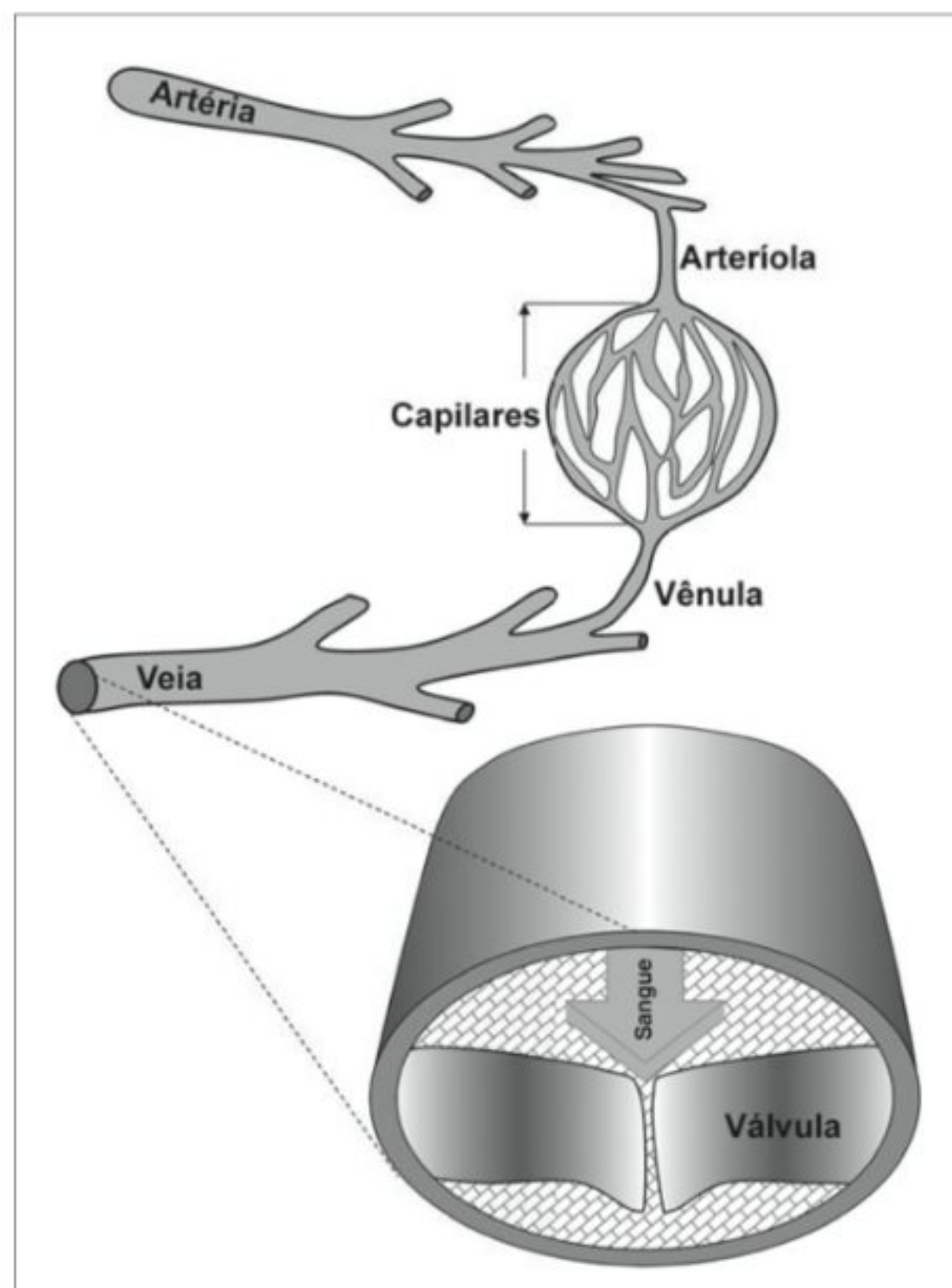


FIG. 19.6 Elementos do sistema vascular: artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias. Abaixo, corte transversal de uma veia, mostrando as válvulas venosas.

As **veias** são vasos por onde o sangue circula centripedamente (se aproxima) em relação ao coração, existindo vênulas e veias de pequeno, médio e grande calibre. À medida que o sistema venoso se aproxima do coração, o calibre das veias aumenta, pois o número de tributárias para cada uma delas cresce. A tributária de uma veia é uma outra veia que desemboca na primeira.

As veias recebem numerosas tributárias e o calibre aumenta à medida que se aproxima do coração.

As veias diferem das artérias por terem a camada média menos espessa e apresentarem válvulas internas (Fig. 19.6), que são pregas em forma de bolso, formadas pela própria camada interna da veia. Essas válvulas venosas impedem o refluxo do sangue, orientando a circulação na direção do coração, estando ausentes nas veias do cérebro e de algumas partes do tronco e pescoço. A contração da musculatura esquelética durante a locomoção é um dos fatores mais importantes para ativar a circulação venosa.

Nas veias de grande e médio calibre, a túnica média é pouco desenvolvida, apresentando algumas camadas de fibras musculares lisas, e, nas paredes das vênulas, a muscular é tão estreita que em vênulas menores há apenas uma camada contínua de células circundada por fibras colágenas. As veias podem ser superficiais (p. ex., as cutâneas), profundas, viscerais (drenam as vísceras da cabeça e do tronco) ou parietais (drenam as paredes da cabeça e do tronco), podendo ainda ser solitárias (ou satélites) ou comunicantes (superficiais e profundas).

Um dos mais importantes fatores para o retorno venoso é a contração da musculatura esquelética.

Os **capilares** são os vasos de menor calibre, sendo milimétricos. Estão presentes na maioria dos tecidos, sendo exceções a epiderme, a cartilagem hialina, a córnea e o cristalino (lente do olho). Estão em comunicação, por um lado, com as arteríolas e, por outro lado, com as vênulas. A parede dos capilares é constituída apenas pelo endotélio e uma lâmina basal, sendo que, em capilares menores, uma única célula endotelial forma a circunferência do vaso.

CICLO CARDÍACO

O ciclo cardíaco pode ser considerado composto por dois eventos ventriculares: a sístole e a diástole. A **sístole** corresponde à fase de contração dos ventrículos e a **diástole** se refere ao processo de relaxamento do miocárdio.

A sístole é a contração das câmaras cardíacas e a diástole é o relaxamento destas câmaras.

Na medida em que o ventrículo se enche de sangue, o aumento da pressão intraventricular leva ao fechamento das valvas atrioventriculares, mitral e tricúspide. As vibrações resultantes desse fechamento (batimento das válvulas) constituem a principal causa da **primeira bulha** ou ruído cardíaco (B1), que é o componente sonoro mais forte do batimento cardíaco, marcando o início da sístole ventricular.

Quando os ventrículos estão suficientemente cheios, de forma que as pressões intraventriculares ultrapassem as pressões da aorta e do tronco pulmonar, as valvas destes vasos se abrem e começa a **fase de ejeção** do sangue para as artérias, sendo que do ventrículo direito, o sangue sai pelas artérias pulmonares, e do ventrículo esquerdo, o sangue sai pela aorta. Por outro lado, a contração dos ventrículos faz o sangue pressionar as cúspides das valvas atrioventriculares, selando-as hermeticamente.

A contração do músculo cardíaco chega ao seu máximo no ápice da pressão ventricular, que depois começa a se reduzir, até que as valvas ventriculoarteriais se fecham. O valor mais alto de pressão alcançado durante esta fase da contração ventricular representa a **pressão arterial sistólica** ou **máxima**. Entretanto, a taxa de ejeção ventricular (a quantidade de sangue ejetada) não depende apenas da força de contração do músculo cardíaco e do gradiente de pressão formado ao nível das valvas, mas também das propriedades elásticas dos grandes vasos e de toda a árvore arterial.

Com a redução da pressão intraventricular, o músculo cardíaco entra na fase do relaxamento isovolumétrico (relaxa mantendo o volume). O início desse relaxamento causa uma queda repentina da pressão intraventricular, até que a pressão arterial supera a pressão ventricular e as valvas se fecham: primeiro a aórtica, onde há maior pressão, e depois a pulmonar. O fechamento das valvas é a causa principal da **segunda bulha** (B2), que é o som audível mais fraco do batimento cardíaco normal, que anuncia o final da sístole e o início da diástole. Durante alguns instantes, a pressão dentro do ventrículo permanece maior do que a intra-atrial, mantendo fechadas as vias de entrada e saída dos ventrículos, apesar do relaxamento ativo das fibras do miocárdio. Quando a pressão intraventricular cai abaixo da pressão intra-atrial, as valvas atrioventriculares se abrem e o sangue flui dos átrios para os ventrículos.

A primeira bulha resulta da vibração ocasionada pelo fechamento das valvas atrioventriculares, e a segunda bulha, da vibração pelo fechamento das valvas aórtica e pulmonar.

Na fase da diástole, os ventrículos dilatam com a entrada do sangue e, simultaneamente, os átrios contraem. A diástole tem duas fases: a de enchimento rápido e a de enchimento lento. Na **fase de enchimento rápido**, a pressão ventricular se encontra abaixo da pressão atrial, que nesse momento é máxima. Assim, as valvas atrioventriculares se abrem, dei-

xando passar rapidamente um grande fluxo de sangue do átrio para o ventrículo, que corresponde a cerca de 70% do sangue total de enchimento. Na **fase de enchimento lento** ou **diástase**, o fluxo sanguíneo para o ventrículo começa a diminuir, até que as valvas atrioventriculares se fecham passivamente. Neste momento é que ocorre a **terceira bulha** (B3), anunciando o início do enchimento lento da diástole ventricular. A terceira bulha resulta de vibrações de baixa frequência (som grave), raramente audível no adulto normal, mas freqüente nas crianças. Nesta fase, o fluxo do átrio para o ventrículo é bastante reduzido, chegando quase a parar, e a pressão nas artérias atinge o seu nível mais baixo, que corresponde à **pressão arterial diastólica** ou mínima.

A última fase da diástole ventricular corresponde à sístole atrial, quando o átrio está contraindo para o enchimento final do ventrículo, finalizando o ciclo cardíaco. Neste momento, pode ocorrer uma **quarta bulha** (B4), devido a uma contração atrial mais intensa, sendo a sua presença um sinal patológico. A quarta bulha é um som de baixa frequência, estando em geral associada a um mecanismo compensatório do átrio, o qual contrai com mais força para vencer o aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo, devido a uma diminuição da sua capacidade de distensão. Pode resultar de hipertensão pulmonar (*cor pulmonale*), insuficiência cardíaca, cardiopatia hipertensiva, estenose aórtica, miocardiopatias e processos isquêmicos do miocárdio. A sístole atrial pode representar até 20% do volume diastólico final do ventrículo.

CONTRAÇÃO CARDÍACA E ACOPLAMENTO ELETROMECÂNICO

Como já mencionado, o funcionamento cardíaco é muito complexo, envolvendo uma integração entre as propriedades intrínsecas do miocárdio e influências extrínsecas devidas a diversos fatores tais como impulsos nervosos autônomos, fatores humorais, volume sanguíneo e condições do sistema vascular.

A força de contração, além de ser modulada pela ação do sistema nervoso e hormonal, é influenciada pelo volume de sangue na cavidade (fase de pré-carga) e pela resistência ao esvaziamento do coração (fase de pós-carga). A frequência do ritmo cardíaco é determinada pela frequência de geração de potenciais de ação no nó sinoatrial, mas pode ser alterada pela intervenção do sistema nervoso autônomo. Em condições de repouso, essa frequência pode variar de 60 a 80 batimentos por minuto (bpm), mas pode alcançar valores acima de 200 bpm em condições de exercício.

Embora o músculo cardíaco seja do tipo estriado, como o esquelético, existem várias diferenças morfológicas e funcionais entre eles. Nas células cardíacas há discos intercalares ou junções abertas que permitem a passagem de íons de uma célula para a outra. Seus túbulos T têm diâmetros cinco vezes

maiores do que os do músculo esquelético, visto que parte do Ca^{++} para a contração do miocárdio provém do líquido extracelular. O retículo sarcoplasmático, por sua vez, é menos desenvolvido do que no músculo esquelético. Entretanto, as células cardíacas possuem miofibrilas típicas, e o seu sistema contrátil básico é semelhante ao das células esqueléticas. Como no músculo esquelético, as células musculares cardíacas apresentam sarcômeros. Os filamentos grossos são formados por miosina e os finos são compostos pelas três proteínas básicas destes filamentos: actina, troponina e tropomiosina. Os túbulos transversos invaginam-se nas células cardíacas e fazem contato com o retículo sarcoplasmático. Os potenciais de ação conduzidos pelos túbulos T provocam a liberação do Ca^{++} armazenado no retículo, e o músculo contrai segundo a teoria dos filamentos deslizantes.

O sistema contrátil das células cardíacas é semelhante ao das células esqueléticas, com filamentos grossos e finos, túbulos T e Ca^{++} armazenado no retículo sarcoplasmático.

A contração do miocárdio resulta de um complexo processo de acoplamento eletromecânico, característico do coração, o qual se inicia com a despolarização atrial. Esta decorre da propagação do potencial de ação gerado no nó sinoatrial, que penetra no tecido atrial comum e se propaga radialmente por todo o átrio.

Acoplamento Eletromecânico do Coração

O coração é um órgão que apresenta a excepcional característica de ser auto-excitável, pois é capaz de gerar potenciais de ação ritmados sem qualquer estímulo externo, para manter a sua própria contração.

Os potenciais de ação se originam no nó sinoatrial, se propagam pelo músculo do átrio e chegam ao nó atrioventricular, onde sofrem um retardo fisiológico, porque a despolarização das células do nó atrioventricular é mais lenta do que a das células do nó sinoatrial. A condução lenta neste nível é importante para retardar a contração ventricular em relação à atrial, criando uma contração seqüenciada atrioventricular, o que permite o completo enchimento do ventrículo na fase da contração atrial. Em seguida, o sinal se propaga pelos ventrículos e por todo o miocárdio, por meio do feixe de His e seus ramos, e das fibras de Purkinje.

A auto-excitação das células marca-passo se deve a um vazamento contínuo de Na^+ para o interior dessas células, o que estabelece um estado facilitado para a despolarização deflagradora de potenciais de ação. O potencial de repouso nas células marca-passo varia de -55 a -60 mV e o estado facilitado faz com que o potencial da membrana atinja rapidamente o seu limiar de excitabilidade (-40 mV), ou seja, o gradativo influxo de íons eletropositivos torna o potencial no interior da célula cada vez mais próximo do potencial li-

miar. Neste momento, abrem-se os canais lentos de Ca^{++} , que são responsáveis pelo potencial de ação. Quando os canais lentos de cálcio se fecham, começa então a fase de repolarização pelo efluxo de K^{+} .

O potencial de ação gerado se propaga pela membrana da fibra miocárdica, alcançando o interior desta célula por meio dos túbulos T, causando a liberação de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático para o citoplasma. Entretanto, a entrada de Ca^{++} pelo fluxo do meio extracelular para o sarcoplasma na fase do platô do potencial de ação, se propagando, produz um importante aumento na concentração intracelular desse íon, que é suficiente para iniciar a contração. Mas uma quantidade adicional de Ca^{++} é liberada pelo retículo sarcoplasmático, sendo que essas duas vias de fornecimento do íon contribuem para o deslizamento dos filamentos para a contração muscular.

O processo de contração do músculo cardíaco ocorre de maneira semelhante à do músculo esquelético. No interior do cardiomiócito, o Ca^{++} se liga à troponina, promovendo a exposição do sítio ativo da actina e permitindo o acoplamento com a miosina, desencadeando a contração. O bombeamento de íons cálcio para fora do sarcoplasma, para o retículo sarcoplasmático e para o meio extracelular (pela ação da Ca^{++} -ATPase e do trocador Ca^{++} - Na^{+}) cessa o processo contrátil da fibra.

A intensidade da tensão desenvolvida pelas células miocárdicas é proporcional à concentração intracelular de Ca^{++} . Esta tensão pode ser modificada por substâncias (neurotransmissores, hormônios ou drogas) capazes de alterar a corrente de entrada de Ca^{++} durante o platô de potencial de ação ou os estoques de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático.

O Eletrocardiograma

O trabalho cardíaco produz sinais elétricos, que se propagam pelos tecidos e chegam à pele. A atividade elétrica gerada pelas contrações do coração pode ser captada por eletrodos colocados sobre a superfície do corpo. O traçado registrado a partir dos eletrodos, representativo dessa atividade, é chamado de eletrocardiograma (ECG). Um ECG típico é mostrado na Fig. 19.7.

As diferentes ondas que compreendem o ECG representam as despolarizações e repolarizações que ocorrem nos átrios e ventrículos. No coração normal, um ciclo completo é composto pelas ondas P, Q, R, S, T, com duração total menor do que 0,8 segundo. A **onda P** representa a onda de despolarização, que se espalha a partir do nó sinoatrial através do átrio, e tem 80-100 ms de duração. O período isoelétrico (voltagem zero) após a onda P representa o tempo em que o impulso está atravessando o nó AV (onde a velocidade de condução é muito retardada) e o feixe de His. O intervalo de tempo representado pela largura da onda P determina a velocidade atrial.

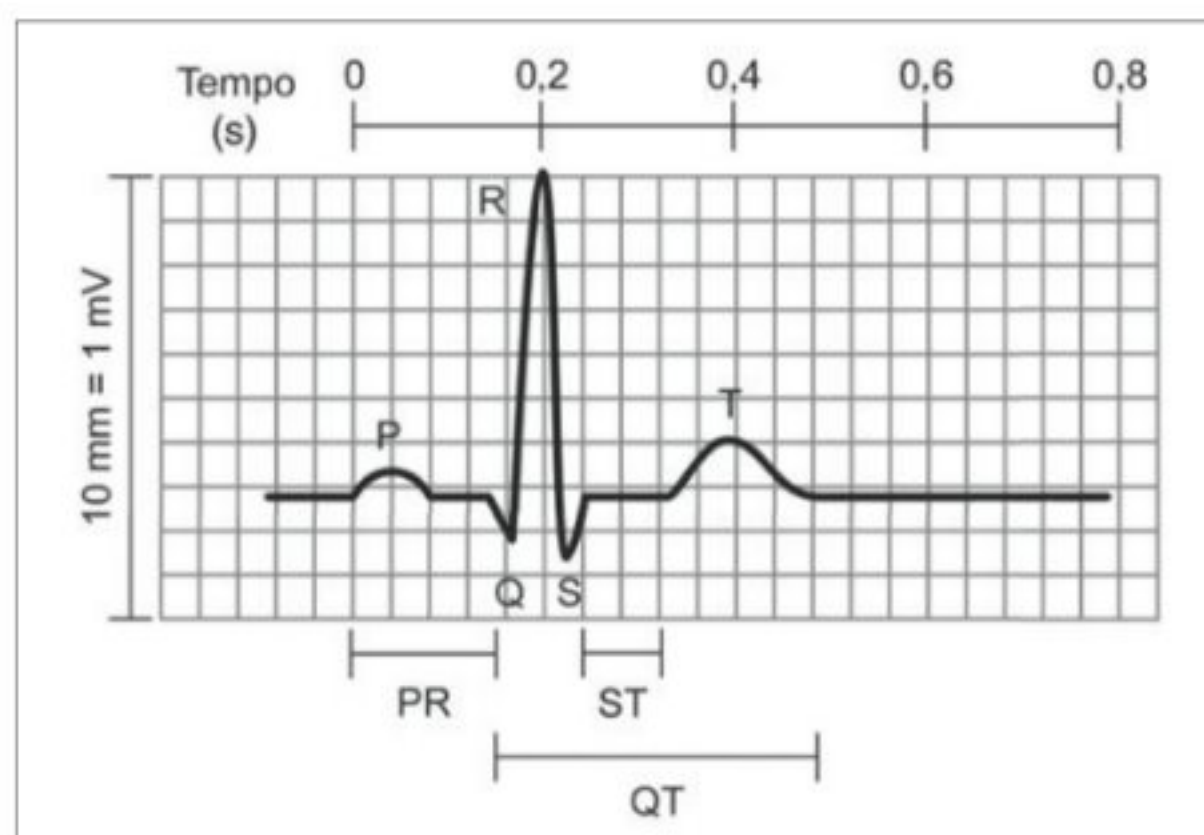


FIG. 19.7 Eletrocardiograma tipicamente normal.

O **complexo QRS** (pico QRS) representa a despolarização ventricular, cuja velocidade pode ser calculada pela determinação do intervalo QS. O **segmento ST**, que segue o complexo QRS, é o tempo no qual o ventrículo inteiro fica despolarizado e corresponde aproximadamente à fase de platô do potencial de ação ventricular. A **onda T** representa a repolarização ventricular e é maior em duração do que a despolarização (i.e., a condução da onda de repolarização é mais lenta do que a onda de despolarização). Algumas vezes, uma pequena **onda U** pode ser vista seguindo a onda T. Esta onda representa o último vestígio da repolarização ventricular. Ondas U invertidas ou proeminentes indicam patologia ou condições afetando a repolarização. O **intervalo Q-T** representa o tempo para a despolarização ventricular e a repolarização ocorrerem e, portanto, ele estima aproximadamente a duração de uma média de potencial de ação ventricular. Este intervalo pode variar de 0,2 a 0,4 segundo, dependendo da frequência cardíaca.

CIRCULAÇÃO SANGÜÍNEA

Partindo do átrio direito (Fig. 19.8), o sangue atravessa o óstio atrioventricular e alcança o ventrículo direito, de onde é impulsionado para o do tronco pulmonar. Aí começa a **circulação pulmonar** ou **pequena circulação**. Deste tronco, o sangue segue pelas quatro artérias pulmonares, passando pelas arteríolas pulmonares, que se desdobram em capilares pulmonares. Através destes capilares, o sangue perfunde o pulmão, sendo então oxigenado. Assim, na primeira porção da pequena circulação, o sangue transportado é venoso, pois é pobre em oxigênio. Após a sua oxigenação nos capilares pulmonares, o sangue transforma-se em sangue arterial, e deixa os pulmões circulando pelas veias pulmonares, alcançando o átrio esquerdo. O sangue então passa pelo óstio atrioventricular, caindo no ventrículo esquerdo, que o bombeia através da valva aórtica para a artéria aorta, dando início à circulação sistêmica.

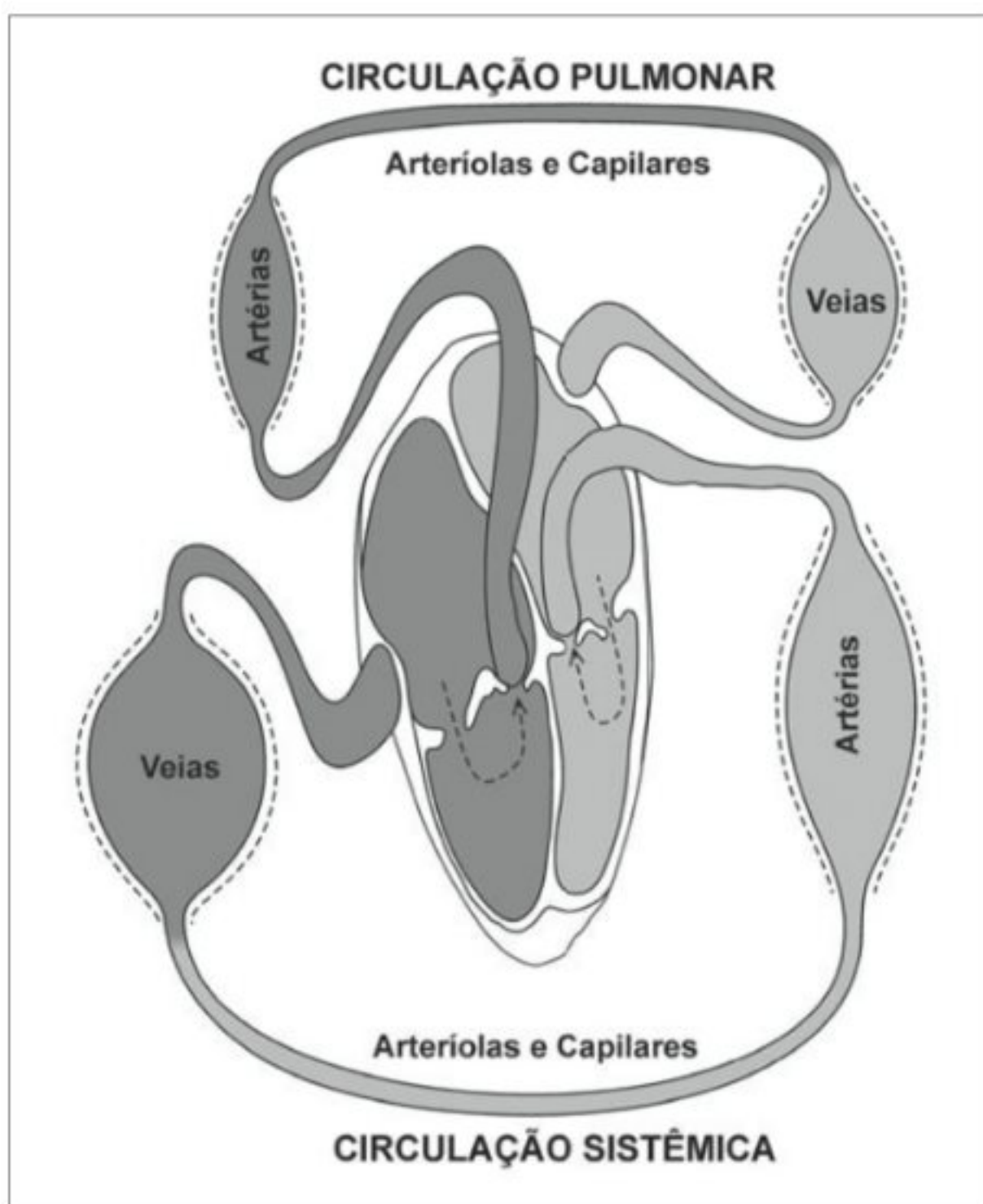


FIG. 19.8 A circulação do sangue.

A **circulação sistêmica** ou **grande circulação** inicia-se na aorta, através da qual o sangue segue para os seus ramos arteriais, alcançando as diversas artérias menores, em seguida, as arteríolas, e, finalmente, os capilares sistêmicos.

Nos capilares se efetua a transferência de líquidos, nutrientes, eletrólitos, hormônios e outras substâncias para o espaço intersticial. Para isso, as paredes capilares são muito delgadas e permeáveis a pequenas moléculas. São paredes constituídas por apenas uma camada de células achatadas e que, conseqüentemente, permitem a difusão de pequenas moléculas.

O impacto na parede da aorta gerado pela pressão impressa ao sangue pela contração ventricular é transmitido por toda a extensão do sistema arterial. Assim, o movimento normal de entrada e saída de fluidos dos capilares é regulado, principalmente, pelo balanço entre duas forças opostas (*lei de Starling*): (1) a força gerada pela pressão hidrostática dentro do vaso e (2) a força gerada pela pressão coloidosmótica (devida às proteínas do plasma). Na extremidade arteriolar dos capilares, a pressão hidrostática elevada força a saída de fluido de dentro do vaso para o meio intersticial, ocorrendo uma ultrafiltração.

Dos capilares o sangue segue para as vênulas que seguem gradualmente formando veias progressivamente maiores. Como a pressão do sistema venoso é baixa, suas paredes são delgadas, mas mesmo assim são capazes de contrair ou expan-

dir e, além disso, no circuito inferior da circulação sistêmica (circulação dos membros inferiores e abdome), o sistema valvular venoso garante um fluxo progressivo em direção do coração. O sangue flui muito mais lentamente nas veias do que nas artérias e, por isto, a hemorragia resultante do rompimento de uma veia não é tão grave como a de uma artéria. Nesta, o sangue flui com grande pressão.

Após a circulação pelos diversos tecidos corporais, o sangue chega ao átrio direito do coração pelas veias cavas, superior e inferior, dando início a um novo ciclo circulatório. A primeira porção da circulação sistêmica transporta sangue arterial. Nos capilares sistêmicos, o sangue perde oxigênio para os tecidos e aumenta seu teor de gás carbônico, passando a sangue venoso.

A **circulação coronariana** é o movimento do sangue através do sistema de vasos coronarianos, que envolve o conjunto de artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias próprias do coração. O sangue oxigenado sai da aorta e entra neste sistema. Após a irrigação do miocárdio (2/3 externos), o sangue venoso retorna para o átrio direito.

A **circulação portal** é um sistema diferente do descrito anteriormente, pois, neste caso, o sangue que sai de uma rede de capilares passa para uma veia, que se divide formando uma outra rede de capilares. Portanto, é um sistema em que uma veia se interpõe entre duas redes de capilares, sem passar por um órgão intermediário. Existem dois sistemas circulatórios portais: o porta-hepático e o porta-hipofisário. Na **circulação porta-hepática**, o sangue venoso dos capilares do trato intestinal cai na veia porta e segue para o fígado. Esta veia se ramifica formando um sistema de sinusóides e capilares, através dos quais o sangue atravessa o fígado. Deste, o sangue sai pelas veias hepáticas e segue para a veia cava inferior, entrando no átrio direito. Na **circulação porta-hipofisária** (ver Fig. 14.3), os capilares hipotalâmicos se unem para formar as veias porto-hipofisárias, que se desdobram nos capilares hipofisários.

Mecanismos de Controle do Fluxo Sangüíneo

O fluxo através de um vaso sangüíneo é determinado por dois fatores: (1) a diferença de pressão entre as duas extremidades do vaso, que é a **força** que empurra o sangue através deste; e (2) a resistência ao fluxo sangüíneo através do vaso, que se denomina **resistência vascular periférica (RVP)**, podendo ser representada pela equação

$$\Phi = \frac{\Delta P}{RVP} \quad (1)$$

onde Φ é o fluxo sangüíneo, ΔP é a diferença de pressão entre as extremidades do vaso e RVP, a resistência vascular periférica.

A equação (1) mostra que para pressões iguais, ou $\Delta P = 0$, $\Phi = 0$ e não há fluxo. Sem a força impressa ao sangue pelo bombeamento cardíaco, não há circulação, pois há sempre RVP em função da capacidade contrátil do sistema arterial. Além disso, ao sair do ventrículo para a aorta, o sangue se move de uma câmara de certo volume para uma outra menor, sendo necessária alguma força que promova este movimento, devendo ser muitas vezes maior a força para impulsionar o sangue na realização de todo o circuito sistêmico, especialmente durante o trajeto pelo circuito venoso inferior, que é um movimento que se opõe à força da gravidade.

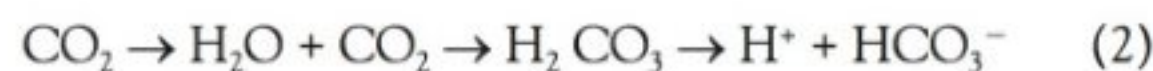
À medida que o sangue passa através da circulação sistêmica, sua pressão cai progressivamente, até mais ou menos 0 mmHg, quando atinge o átrio direito. A resistência na aorta é quase zero, da mesma forma que a resistência nas grandes artérias é muito pequena. Mas, na entrada das pequenas artérias, a RVP começa a aumentar muito rapidamente, fazendo a pressão cair até mais ou menos 85 mmHg, antes de chegar às arteríolas. As arteríolas representam cerca de 50% da resistência de toda a circulação. Dessa forma, a pressão diminui cerca de 55 mmHg nas arteríolas, de modo que a pressão, quando deixa as arteríolas para chegar aos capilares, é de apenas 30 mmHg. Porém, o retorno do sangue venoso é altamente incrementado pelo movimento muscular esquelético, que pressiona as válvulas venosas. Os músculos comprimem as veias, impulsionando o sangue para adiante no circuito, enquanto as válvulas venosas garantem a manutenção do fluxo sanguíneo no sentido do coração.

O fluxo sanguíneo normal através dos tecidos é de aproximadamente 750 ml/min, ou seja, 15% do débito cardíaco total em repouso. Como mostra a equação (1), esse fluxo está diretamente relacionado com a pressão arterial. O sistema circulatório possui mecanismos complexos de controle do fluxo sanguíneo nas diferentes partes do corpo. O cérebro, em especial, é um órgão que apresenta mecanismos bem específicos de restauração da sua perfusão, pois seu metabolismo é altamente dependente da circulação, já que ele não faz reserva de glicose, pois não sintetiza glicogênio, ficando na dependência direta da glicose sanguínea. No cérebro, a própria diminuição do fluxo sanguíneo desencadeia uma resposta vasodilatadora imediata para restituir o fluxo sanguíneo normal.

De uma forma geral, há três tipos de controle de fluxo sanguíneo: tecidual, nervoso e humoral.

O fluxo sanguíneo através de um órgão varia de acordo com a sua atividade, sendo esta variação apreciável na musculatura esquelética. Quanto maior o exercício, maior a necessidade de nutrientes, de trocas gasosas e dissipação de calor e há mecanismos de controle de fluxo que são disparados por fatores envolvidos diretamente no metabolismo; são eles: o aumento plasmático de CO_2 e de H^+ e a diminuição de O_2 .

Na circulação sanguínea o CO_2 reage com a água e produz ácido carbônico, segundo a reação



O aumento da concentração de H^+ diminui o pH, que se for intenso, causa acidose (acidez sanguínea). Esta condição promove a dilatação dos vasos sanguíneos, *principalmente em nível cerebral*, aumentando o fluxo sanguíneo. É importante mencionar que outras substâncias capazes de aumentar a acidez do sangue (ácido lático, ácido pirúvico etc.) também alteram o fluxo sanguíneo.

O aumento rápido da taxa sanguínea de CO_2 causa acidose, promovendo vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo, principalmente no cérebro.

Na realidade, o mecanismo de controle do fluxo sanguíneo disparado pelo aumento de CO_2 e H^+ , bem como pela diminuição de O_2 , envolve um mecanismo nervoso que será discutido adiante, na seção que trata da regulação da pressão arterial.

Tanto o fígado como o baço são órgãos distensíveis e que funcionam como reservatórios de sangue. Esse último também armazena células sanguíneas. O sistema nervoso autônomo pode desviar esse sangue armazenado para outras partes durante atividades específicas. Durante exercícios e situações de alarme, descargas simpáticas deslocam sangue dos reservatórios para a circulação sistêmica, e o mesmo acontece em caso de hemorragia. Nessas situações, o baço também pode fornecer células vermelhas, aumentando o hematócrito de 1 a 2% e a capacidade de transporte de O_2 . Para a digestão, o parassimpático aumenta o fluxo sanguíneo no aparelho digestivo, mas este fluxo também é regulado por mecanismos hormonais. Após a ingestão de alimentos, os hormônios secretina e colecistocinina promovem o aumento do aporte sanguíneo local. Na pele, o fluxo sanguíneo tem uma importante função como veículo de regulação de temperatura, assim, a velocidade da perfusão cutânea depende da taxa metabólica do corpo e da temperatura do meio ambiente; o sistema nervoso autônomo está totalmente envolvido nessa regulação.

REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

O sistema arterial é a parte do sistema circulatório submetida a uma alta pressão. A **pressão arterial** é o resultado da força exercida pelo sangue nas paredes da artéria e depende da capacidade de bombeamento do ventrículo na ejeção do sangue para o sistema arterial. Assim, a pressão arterial varia entre um valor máximo ou **pressão sistólica** (que é relativo ao momento da contração ventricular), e um mínimo ou **pressão diastólica** (relativo ao momento de relaxamento

entre dois ciclos cardíacos). Essa variação de pressão nas artérias produz uma **pulsção**, que é perceptível pela palpação de determinados pontos do corpo, onde há uma artéria próxima da pele, sendo essa pulsção um indicador da atividade cardíaca. O lugar frequentemente usado para aferir a pulsção é nos pulsos, cuja batida é sincronizada com os batimentos cardíacos.

A cada vez que contrai, o coração impulsiona o sangue através das artérias, que se mantém circulando por todas as partes do organismo, graças às características elásticas e contráteis das mesmas. As artérias transportam o sangue sob alta pressão aos tecidos e, para isso, possuem paredes vasculares contráteis, com grande capacidade de contração e alteração do fluxo sanguíneo para os capilares, podendo até interrompê-lo. As arteríolas são as últimas ramificações do sistema arterial e atuam como “válvulas”, controlando o sangue que segue para os capilares. O controle do fluxo sanguíneo, bem como da competência da função circulatória, vai depender da manutenção da pressão arterial através dos tecidos.

A pressão arterial (PA) é o produto do débito cardíaco (DC) pela resistência vascular periférica

$$PA = DC \times RVP \quad (3)$$

O débito cardíaco (ou volume-minuto) é a quantidade de sangue bombeada pelo coração por minuto durante repouso. O débito cardíaco normal é aproximadamente 5 litros/min.

Não existe uma combinação precisa de pressão sistólica e pressão diastólica que determine um bom funcionamento do sistema circulatório. Entretanto, em termos gerais, é considerado que a combinação de 120 mmHg para a pressão sistólica e 80 mmHg para a diastólica (120/80 mmHg) seja adequada, embora medidas de até 140 mmHg para a pressão sistólica, e 90 mmHg para a diastólica, possam ser aceitas como normais. O local do corpo comumente usado para a medida da pressão arterial é o braço, usando como referência as variações de batimento da artéria braquial. Normalmente, o equipamento utilizado para registrar a pressão é o esfigmomanômetro (ou esfignomanômetro), e para auscultar os batimentos usa-se o estetoscópio.

A pressão arterial varia durante o dia, em função do estado de atividade do indivíduo. Ela aumenta durante o exercício e durante um estado excitado e diminui durante o relaxamento. Até mesmo a postura influencia a pressão arterial. Por exemplo, a elevação do corpo a partir da posição de cócoras provoca uma queda brusca da pressão arterial na cabeça, o que desencadeia um reflexo imediato de descarga simpática em todo o corpo, para aumentar a pressão. Para manter a pressão arterial dentro dos limites aceitáveis para a vida, o organismo apresenta um complexo sistema de regulação. Os mecanismos vinculados a este sistema podem ser classificados, conforme o tempo necessário para sua resposta eficiente, em mecanismos de resposta de curto prazo ou imediato, mecanismos de médio prazo e mecanismos de longo prazo.

Mecanismos de Curto Prazo de Controle da Pressão Arterial

Estes são mecanismos nervosos que desencadeiam a resposta vasomotora (vasoconstrição ou vasodilatação) adequada. São reflexos iniciados em receptores específicos: barorreceptores e quimiorreceptores arteriais e receptores do centro vasomotor do encéfalo, que começam a atuar em alguns segundos.

REFLEXOS GERADOS PELOS BARORRECEPTORES

Os barorreceptores são terminações nervosas especializadas sensíveis à distensão das artérias e se localizam precisamente nos seios (nas bifurcações) das carótidas internas e no arco aórtico. Estes receptores são rápidos nas respostas, principalmente por aumentos da pressão arterial. A função básica do sistema barorreceptor arterial é diminuir a variação diária da pressão arterial em cerca de 1/2 a 1/3 da que ocorreria se não houvesse esse sistema.

A variação da pressão arterial estimula os barorreceptores, gerando sinais que vão ao SNC e acionam mecanismos vasomotores para restauração da pressão.

O esquema mostrado na Fig. 19.9 sintetiza os passos dessa resposta reguladora diante de um aumento da pressão arterial. A estimulação do barorreceptor produz sinais que alcançam

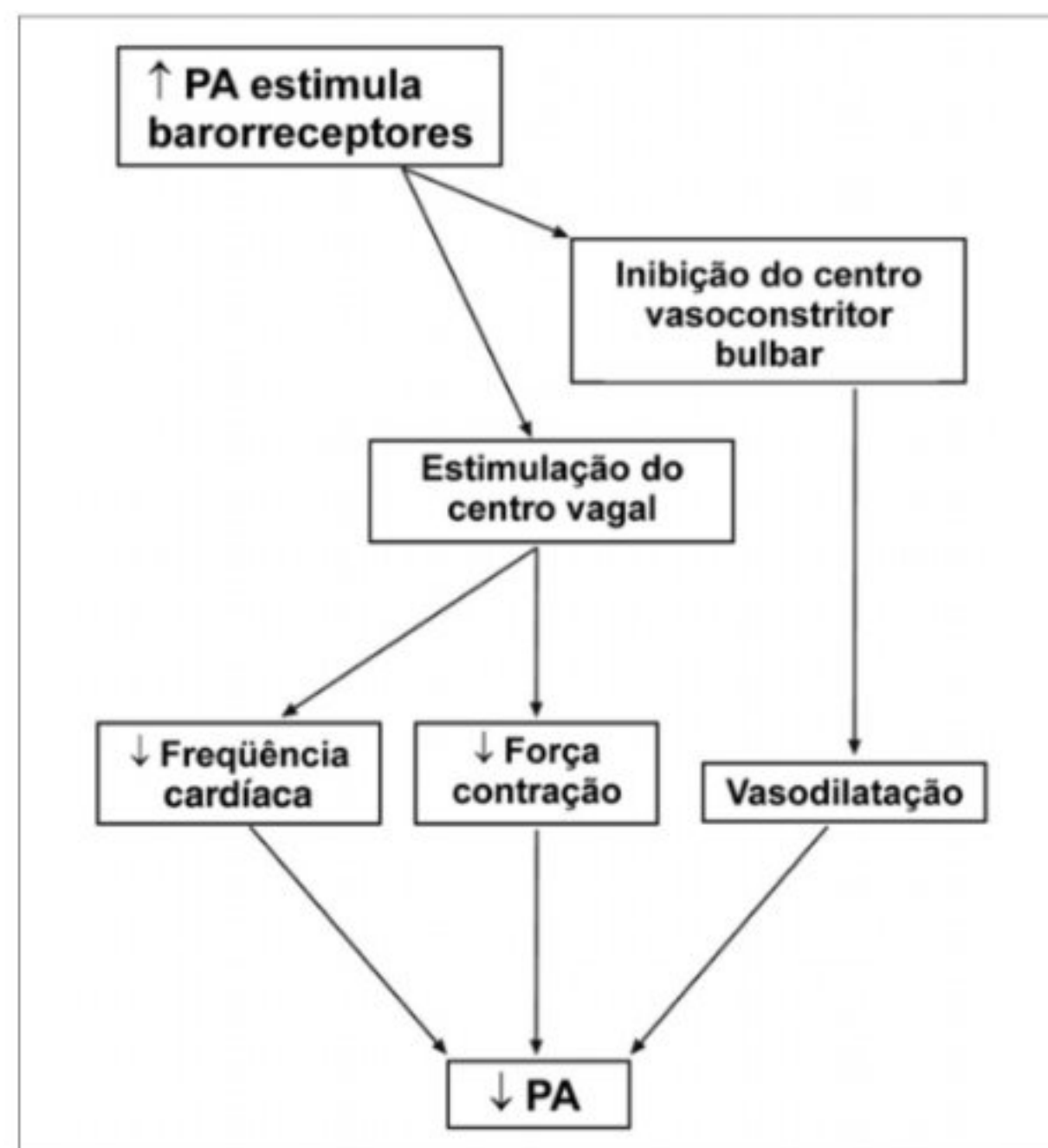


FIG. 19.9 Esquema sintetizando o mecanismo de regulação de pressão arterial iniciado nos barorreceptores.

o tronco encefálico, inibindo o centro vasomotor (na formação reticular) e estimulando o núcleo vagal. Desta ação conjunta decorrem diminuição da frequência cardíaca e da força de contração ventricular e vasodilatação.

REFLEXOS GERADOS PELOS QUIMIORRECEPTORES

Os quimiorreceptores que regulam a pressão arterial e o fluxo sanguíneo são células quimiossensíveis situadas nos mesmos locais onde são encontrados os barorreceptores (corpos carotídeos e aórticos), e que aferem o nível de O_2 e CO_2 no sangue, bem como o nível de H^+ (da acidez). Os sinais gerados nesses receptores são enviados ao centro vasomotor e ao núcleo vagal, que acionam os mecanismos adequados para a regularização dos parâmetros sanguíneos.

REFLEXOS GERADOS PELOS RECEPTORES DO CENTRO VASOMOTOR

Os **receptores do centro vasomotor** do encéfalo se localizam na formação reticular do bulbo, no tronco encefálico, onde se encontra o centro vasomotor. São receptores que aferem diretamente a pressão do sangue que circula nas arteríolas encefálicas.

Quando o fluxo sanguíneo através do centro vasomotor fica muito reduzido, a ponto de prejudicar a nutrição do tecido cerebral, os receptores localizados neste centro sinalizam para que o mesmo dispare a *resposta isquêmica central*. Neste caso, os neurônios do centro vasomotor exercem uma potente estimulação sobre áreas do sistema nervoso simpático, ação esta que é intensificada pelo aumento concomitante do CO_2 e de substâncias ácidas no tecido cerebral. O efeito simpático causa aumento rápido e potente da pressão arterial, podendo até provocar a interrupção do fluxo de sangue para os rins e parada de produção de urina. Esse sistema funciona mais como um *controle de emergência* da pressão arterial, agindo com rapidez e eficácia, sempre que o aumento da pressão arterial leva ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral. É um recurso extremo do sistema de controle da pressão arterial, usado na vigência da falência da função cerebral.

Mecanismos de Médio Prazo de Controle de Pressão Arterial

Um exemplo de situação em que este mecanismo é atuante é na hemorragia aguda. Há dois tipos de respostas capazes de normalizar a pressão arterial de médio prazo: neurais e hormonais.

As respostas neurais envolvem o sistema nervoso autônomo, com a ativação do sistema simpático. As respostas hormonais incluem ações de três tipos de regulação hormonal: das catecolaminas, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da vasopressina (ADH).

CATECOLAMINAS

A diminuição da pressão arterial desencadeia respostas simpáticas de emergência que, por sua vez, fazem a medula da supra-renal liberar **adrenalina** e **noradrenalina** no sangue, que são potentes vasoconstritores. Esses hormônios podem atingir partes da circulação que não tem inervação simpática, como as terminações das arteríolas. Também têm ação potente em alguns leitos vasculares, como o fluxo venoso cutâneo.

RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O sistema **renina-angiotensina-aldosterona** começa com a estimulação de receptores renais. A diminuição do fluxo sanguíneo estimula as células justaglomerulares renais (situadas nas superfícies das arteríolas aferentes dos néfrons) que secretam **renina**. Aproximadamente 20 minutos após a sua liberação, a renina estimula uma proteína plasmática, o angiotensinogênio, que se converte em **angiotensina I**, que, ao passar pelo pulmão, converte-se em **angiotensina II**, pois é neste órgão que está localizada a enzima responsável por essa conversão.

A angiotensina II permanece no sangue por cerca de 1 minuto e é rapidamente inativada, mas com sua potente ação vasoconstritora age sobre as paredes dos vasos, estabelecendo um mecanismo de aumento da pressão arterial de médio prazo. Durante o seu período ativo, a angiotensina II dispara mecanismos capazes de alterar a volemia, iniciando o desenvolvimento de respostas de longo prazo para o aumento da pressão, sendo um deles a liberação de aldosterona pela glândula supra-renal, já descrito no Cap. 17.

VASOPRESSINA OU ADH

O ADH é liberado pela hipófise em resposta à estimulação de quimiorreceptores localizados no hipotálamo. É um agente vasoconstritor ainda mais potente do que a angiotensina, elevando a pressão arterial em até 75% do normal, após hemorragia aguda. Age nos túbulos renais retendo água e diminuindo o volume urinário, também participando do controle de longo prazo da pressão arterial.

O aumento da pressão arterial estimula receptores hipotalâmicos, aumentando a produção de ADH pelo hipotálamo e a sua liberação pela hipófise posterior.

Mecanismos de Longo Prazo de Controle de Pressão — Controle Renal

Os rins podem controlar a pressão arterial pelo aumento ou pela diminuição do volume sanguíneo. O sistema de regulação de longo prazo ajusta automaticamente a excreção

e a reabsorção de elementos da urina, de acordo com as variações do volume extracelular.

Em condições normais, o aumento da pressão arterial estimula a diurese e a natriurese (perda de sódio pela urina), diminuindo o volume sanguíneo (volemia) e a pressão arterial. Já no caso de uma queda da pressão arterial, os rins diminuem a produção de urina, em resposta à diminuição do fluxo de sangue através das artérias renais. Em busca da recuperação da volemia, água e sais, especialmente o Na^+ , são reabsorvidos sob o controle, respectivamente, do ADH e da aldosterona. Por outro lado, o aumento da concentração salina estimula os osmorreceptores hipotalâmicos, que disparam o comportamento típico (sede) para o aumento do consumo de líquidos, auxiliando na elevação da volemia e, conseqüentemente, da pressão arterial.

ALGUNS DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES

Doenças Vasculares

HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial ou “pressão alta” é a elevação da pressão arterial para valores acima daqueles considerados normais (140/90 mmHg). A hipertensão pode ser sistólica ou diastólica, sendo comum ocorrerem as duas simultaneamente.

A **hipertensão sistólica** pode resultar da diminuição da elasticidade da aorta (sendo a aterosclerose a causa mais comum), do aumento do débito cardíaco (por febre, tireotoxicose, síndromes hipercinéticas, fístula atrioventricular ou ansiedade), do aumento do volume sistólico por insuficiência aórtica ou bloqueio cardíaco, e por coarctação da aorta (obstrução da artéria aorta acima do nível renal). A **hipertensão diastólica** é devida especialmente a uma resistência vascular periférica aumentada.

A hipertensão pode ser essencial (ou primária) ou secundária. A **hipertensão essencial** ou **primária** representa 80-90% dos casos de hipertensão e se refere ao aumento da pressão arterial por causas intrínsecas do sistema circulatório, que, na maioria das vezes, não são passíveis de diagnóstico. A **hipertensão secundária** resulta de fatores que comprometem diretamente os mecanismos de regulação da pressão arterial, tais como: doenças endócrinas (feocromocitoma, aldosteronismo etc.); o uso de anticoncepcionais; policitemia, queimaduras ou choque; doenças renais; doenças do colágeno (gota, toxemia gravídica etc.).

As doenças renais que envolvem a *lesão do parênquima renal*, tais como a pielonefrite, o rim hipoplásico e a glomerulonefrite, bem como a *obstrução da artéria renal* (por placas ateroscleróticas, aneurisma, trombose etc.), são exemplos de alterações renais que causam hipertensão arterial.

A hipertensão arterial é, na maioria dos casos, uma doença de “início silencioso”, pois começa sem manifestações.

Apesar da ausência de sintomas, a pressão arterial elevada pode causar lesões em vários órgãos, tais como cérebro, coração, rins e olhos.

Diversos fatores contribuem para a instalação da hipertensão arterial; dentre eles podemos citar: história familiar, idade, raça do indivíduo, alimentação, obesidade, doenças metabólicas (*diabetes mellitus*), uso e abuso de álcool e drogas, hábitos e estilo de vida, ansiedade e emoção.

Pessoas com **história familiar** de hipertensão arterial têm maior chance de serem hipertensas, sendo o aumento da **idade** um fator importante de contribuição para a elevação da pressão. Por outro lado, a pressão alta é mais comum em pessoas de **raça** negra do que nas de raça branca. Somadas aos fatores já citados, a **alimentação** e a **obesidade** influenciam diretamente o nível da pressão arterial. A ingestão excessiva de sal e o excesso de peso predispõem ao aumento da pressão arterial, podendo estar associada também ao uso e **abuso de álcool e drogas**. As doenças metabólicas, em especial o **diabetes mellitus**, favorecem o desenvolvimento da hipertensão arterial, bem como um **estilo de vida** sedentário, sem exercícios regulares, aumenta a probabilidade de excesso de peso, significando um fator de risco importante. O hábito de fumar é um fator de contribuição para elevar a pressão arterial.

Do ponto de vista psicológico, tanto a **ansiedade** como as **emoções** (agradáveis ou desagradáveis) podem ter um importante papel na alteração da pressão arterial, seja de forma episódica ou crônica. As emoções influenciam as respostas autônomas e hormonais integradas pelo hipotálamo, podendo, assim, interferir com os mecanismos reguladores da pressão arterial. Por outro lado, os estados emocionais influenciam, também através do hipotálamo, os hábitos alimentares e as respostas motivacionais, pela capacidade de modificar as condutas e estabelecer, muitas vezes, hábitos e condutas não saudáveis (como o abuso do álcool e do tabaco, hipo ou hiperfagia, sedentarismo etc.), que podem conduzir o organismo à hipertensão arterial.

A hipertensão arterial é uma doença que causa consequências drásticas à saúde, devido aos seus efeitos sobre o organismo, gerando sobrecarga de trabalho no coração e danos causados às próprias artérias, sendo a aterosclerose ou a arteriosclerose o dano mais comum.

ARTERIOSCLEROSE

Arteriosclerose (esclerose ou endurecimento da artéria) é um termo genérico que designa três padrões de doença vascular, todas levando ao espessamento e diminuição da elasticidade das artérias. O padrão dominante é a **aterosclerose** (*atera* vem do grego, e significa papa ou mingau), que designa a doença arterial caracterizada pela formação de placas elevadas, fibrogordurosas na íntima, chamadas de **ateromas** (Fig. 19.10), as quais freqüentemente apresentam um núcleo com grumos centrais ricos em lipídios. O segundo padrão morfológico de arteriosclerose é a **esclerose calcificada da**

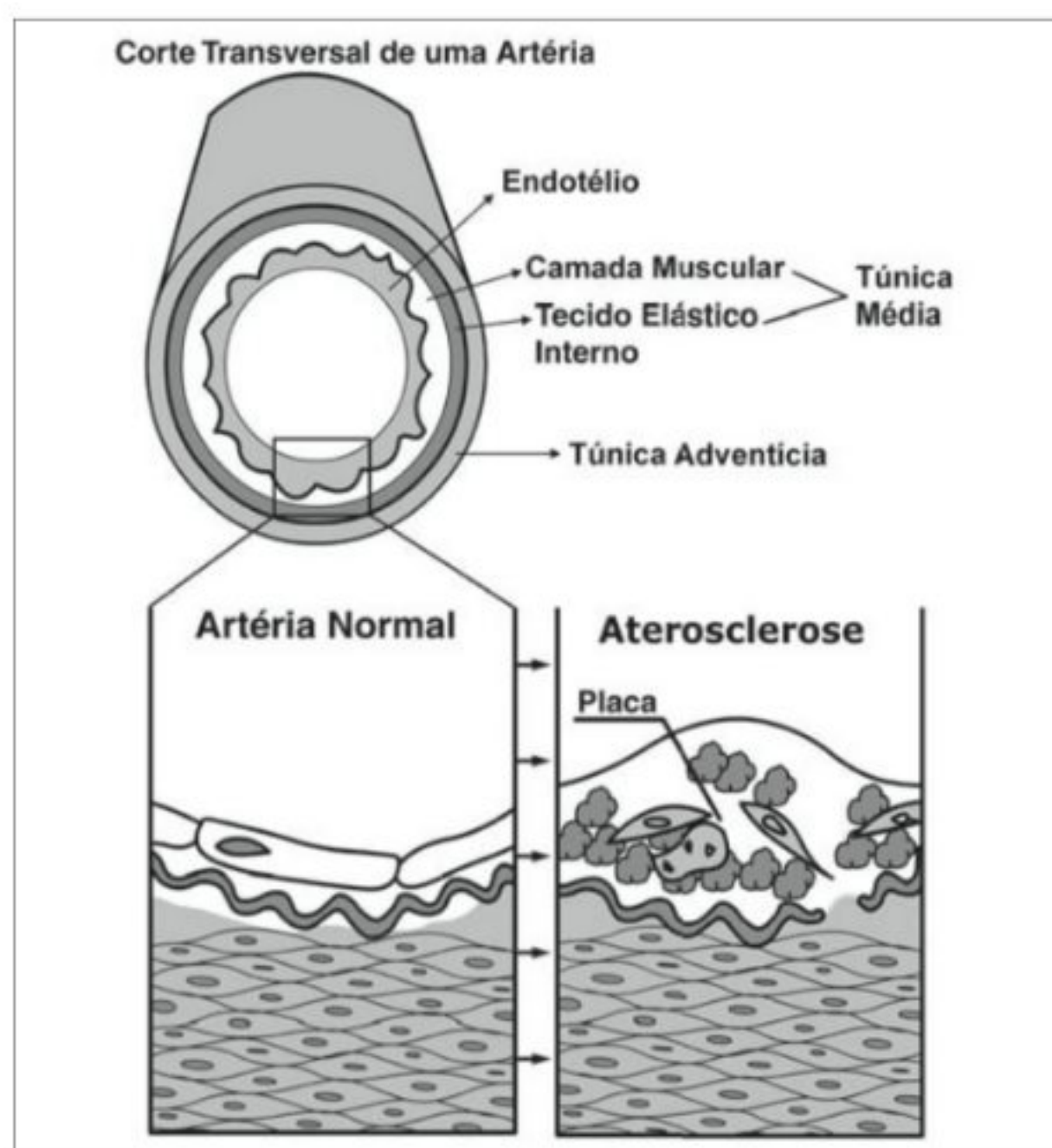


FIG. 19.10 Corte transversal de uma artéria, mostrando a formação do ateroma.

média de Mönckeborg, caracterizada por calcificações da túnica média de artérias musculares, encontradas em artérias de médio calibre, que geralmente acomete indivíduos acima de 50 anos. O terceiro padrão é a **arteriosclerose**, doença que envolve pequenas artérias e arteríolas muito freqüentemente associada a hipertensão e diabetes. Causa espessamento das paredes vasculares com estreitamento da luz, podendo induzir lesão isquêmica em tecidos e órgãos.

A **aterosclerose** caracteriza-se pela formação de ateromas, principalmente em artérias de médio e grande calibre, que estreitam a luz arterial, lesam a média subjacente, e são propensos a causar complicações adicionais (calcificação, ulceração com trombose e hemorragia intraplaca), as quais pioram o estreitamento da luz ou causam oclusão total. Os centros das placas contêm restos de grumos, ricos em lipídios, principalmente colesterol e ésteres de colesterol.

O processo da aterosclerose começa com a aderência de monócitos (um tipo de célula branca sangüínea) na parede da artéria, que passam a ser pontos de acúmulo de material gorduroso, principalmente o colesterol. Este processo provoca um espessamento da túnica íntima, dando formação ao ateroma. Ao longo do tempo, surgem complicações, tais como o depósito de cálcio, que torna a região ateromatosa frágil e sujeita ao rompimento, e formação de coágulos, que pode dar origem a trombos (trombose) e conduzir à embolia (oclusão vascular). São mais comumente formados na ramificação das artérias, onde a turbulência da circulação sangüínea é maior, sendo o local onde a parede arterial é mais suscetível a lesão.

Os principais fatores de risco associados à formação de ateroma são: hipercolesterolemia, hipertensão arterial, tabagismo, *diabetes mellitus*, obesidade, sedentarismo (falta de exercício físico habitual), hereditariedade, estilo de vida estressante, uso de anticoncepcionais, hiperuricemia (altas taxas sangüíneas de ácido úrico), ingestão elevada de carboidratos, excesso de consumo de cafeína.

A hipercolesterolemia é o termo que designa níveis sangüíneos elevados de colesterol e é o fator de risco mais importante para a formação de ateroma. O colesterol circulando livre no sangue é o que representa o maior risco, já que aquele associado a proteínas nem sempre tem o teor maléfico. Como é conhecido, o colesterol e outros lipídios circulam no sangue sob a forma de complexos de **lipoproteínas**. Estas podem ser divididas, com base em suas características eletroforéticas, em lipoproteínas de densidade muito baixa (*very low-density lipoprotein* ou VLDL), lipoproteínas de baixa densidade (*low-density lipoprotein* ou LDL) e lipoproteínas de alta densidade (*high-density lipoproteins* ou HDL). Assim, os níveis plasmáticos dessas lipoproteínas têm um papel importante na previsão do risco representado pelos níveis de colesterol.

Embora todas essas lipoproteínas transportem colesterol, o maior conteúdo é encontrado na LDL. Cerca de 60 a 70% do colesterol plasmático total são transportados sob a forma de LDL, enquanto a VLDL transporta mais compostos de triglicerídeos, contendo apenas 12% do colesterol. Esta lipoproteína é catabolizada no meio intravascular em uma lipoproteína de densidade intermediária IDL e, finalmente, em LDL. É considerado que a HDL pode remover colesterol do ateroma e transportá-lo para o fígado para ser excretado ou reutilizado, inibindo o acúmulo de colesterol nas células da parede arterial. Por esta razão, o HDL é chamado de “bom colesterol”. Altas taxas de HDL parecem proteger contra a arteriosclerose e baixas taxas aumentam o risco desta doença. Ao contrário, o colesterol contido na LDL é considerado “mau colesterol”. Assim, o nível de HDL mantém uma relação inversa quanto ao risco de aterosclerose – quanto maior o nível de HDL, menor o risco. A taxa de HDL aumenta com o exercício e a ingestão moderada de álcool.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença que resulta de um distúrbio na circulação cerebral, de início abrupto, e caracterizado por um déficit neurológico agudo que persiste por pelo menos 24 horas, refletindo, em geral, envolvimento focal do sistema nervoso central como resultado. O AVC pode ser de origem isquêmica ou hemorrágica.

O **AVC isquêmico** resulta da oclusão de um vaso sangüíneo que interrompe o fluxo de sangue a uma região específica do cérebro, interferindo com as funções neurológicas dependentes daquela região afetada, produzindo uma sintomatologia ou déficits característicos. No **AVC hemorrágico** existe hemorragia (sangramento) local, com outros fatores

complicadores tais como aumento da pressão intracraniana, edema (inchaço) cerebral, entre outros, produzindo sinais nem sempre focais.

O quadro pode ser transitório ou reversível. O ACV é chamado de transitório quando o déficit neurológico observado perdura por menos de 24 horas, e o AVC reversível é aquele em que o déficit perdura além de 24 horas, mas há um retorno à normalidade.

Vários são os fatores de risco para ocorrência de AVC; entre eles estão: hipertensão arterial, doença cardíaca, fibrilação atrial, diabetes, tabagismo, hiperlipidemia, uso de pílulas anticoncepcionais, álcool etc.

Doenças Cardíacas

INFARTO DO MIOCÁRDIO

O enfarte ou **infarto do miocárdio** (também conhecido como “ataque do coração”, doença isquêmica do coração, obstrução das coronárias) é a necrose isquêmica de uma área do miocárdio, resultante da redução ou suspensão do suprimento de sangue provocada por obstrução de parte das artérias coronárias, comumente por aterosclerose. É o padrão mais dramático e letal de cardiopatia isquêmica.

A **cardiopatia isquêmica** ou **doença cardíaca coronariana** constitui a designação genérica de formas de cardiopatia que resultam de um desequilíbrio entre as necessidades miocárdicas de oxigênio e seu suprimento. Na maioria dos casos, esse desequilíbrio resulta de um fluxo sangüíneo insuficiente, que é secundário ao estreitamento aterosclerótico das artérias coronárias, daí o nome de doença cardíaca coronariana.

Com a supressão total ou parcial da oferta de sangue, a área do músculo cardíaco isquêmica necrosa, parando de funcionar. Dependendo da extensão dessa área, o infarto pode levar a morte súbita, morte tardia ou insuficiência cardíaca com conseqüências variadas.

O infarto pode resultar de um episódio de espasmo em uma artéria coronária já acometida por aterosclerose. No espasmo, a artéria contrai violentamente, produzindo um déficit parcial ou total de oferta de sangue ao músculo cardíaco irrigado pelo vaso contraído.

Os sintomas típicos do infarto do miocárdio são: dor precordial (dor no peito) fixa, de fraca a muito forte, ou sensação de compressão no peito; ardor no peito (que pode ser confundido com azia); dor precordial que se irradia para a mandíbula e/ou pelos ombros ou braços (freqüentemente do lado esquerdo do corpo). Podem ocorrer também suor, náuseas, vômito, tontura e desfalecimento; ansiedade, agitação e sensação de morte iminente. Dentre os fatores de risco estão: fumo, hipercolesterolemia, obesidade, diabetes, hipertensão, histórico familiar, estilo de vida estressante e vida sedentária.

ANGINA DO PEITO

A angina do peito (do latim *angor pectoris*, do grego *ankhon*, estrangular) é uma síndrome caracterizada por dor precordial paroxística, associada a episódio de diminuição transitória do suprimento de oxigênio ao miocárdio, muito próxima de causar necrose miocárdica. Geralmente é devida a obstrução (aterosclerótica) ou espasmos das artérias coronárias. Há duas formas de angina: a típica e a variante ou de Prinzmetal. Ambas têm manifestações semelhantes às do infarto do miocárdio, mas a angina do peito pode ou não evoluir para um infarto do miocárdio quando não tratada.

A **angina típica** ocorre durante esforço, quando a elevação do trabalho do miocárdio e/ou a pressão arterial aumentam a demanda de oxigênio, gerando um desequilíbrio entre suprimento e demanda. A **angina variante** ou de **Prinzmetal** ocorre em repouso e não é, portanto, desencadeada por uma demanda miocárdica aumentada. É comum em pessoas com artérias coronárias normais ou com níveis de arteroesclerose insignificantes. Pensa-se ser causada por espasmos arteriais.

A dor de angina ocorre tipicamente no centro do peito, mas pode irradiar para as costas, pescoço, queixo ou ombros, sendo mais comum a irradiação para o braço esquerdo, ombros e pescoço. Em geral tem curto período de duração, de 1 a 5 minutos, e desaparece com descanso ou medicação específica. Dor no peito com duração de mais de 15 minutos pode ser infarto. Entretanto, a maioria dos pacientes com angina não se queixa de dor, mas sim de desconforto no peito, que é normalmente descrito como pressão, peso, aperto, ardor ou sensação de choque. A dor, ou o desconforto, pode ser acompanhada por suores e náuseas. Condições de grande estresse emocional e esforço físico são situações que precipitam episódios de angina. Os fatores de risco da angina do peito incluem o histórico familiar de doenças cardíacas prematuras, fumo, *diabetes mellitus*, altas taxas de colesterol no sangue, hipertensão, obesidade e sedentarismo.

ARRITMIA CARDÍACA E MARCA-PASSO

A arritmia cardíaca é o “coração fora de ritmo ou descompassado”. Resulta de distúrbios ou bloqueio na condução do impulso cardíaco, que podem alterar o ritmo natural das contrações. A arritmia cardíaca pode gerar alterações no funcionamento de outros órgãos, principalmente no cérebro, pela falência no fluxo normal do sangue. Sintomas mais comuns são tonteiras, desmaios e convulsões.

Em casos de arritmias graves por lesão importante do tecido cardíaco, um tratamento usado é a substituição do marca-passo natural por um marca-passo artificial. Este é um pequeno aparelho gerador de pulsos ritmados, que é instalado sob a pele, por meio de uma cirurgia simples, com o objetivo de regularizar os batimentos cardíacos. Os marca-passos, por serem equipamentos mecânicos, necessitam, após alguns anos de funcionamento, ser substituídos.

Fisiologia do Sistema Urinário

As funções celulares dependem de um contínuo suprimento de nutrientes orgânicos e da eliminação de produtos finais do metabolismo, já que produzem calor e muitos resíduos. A eliminação de resíduos e dos excessos de calor e de substâncias circulantes é normalmente efetuada através da urina, do suor e do ar eliminado na respiração, que conduz especialmente gás carbônico e água.

O *aparelho urinário* é o conjunto dos órgãos envolvidos com a formação, armazenamento e eliminação da urina, sendo constituído pelos rins, ureteres, bexiga e uretra. Vinculado às substâncias que devem ser eliminadas, o aparelho urinário também filtra e excreta água, que funciona como solvente e transporta o material que deve ser eliminado. Assim, a urina é constituída, na sua maior parte, de água, também porque a urina é um meio de controle da quantidade de água no organismo.

A quantidade de urina formada depende do fluxo sanguíneo que perfunde os rins e dos processos passivos e ativos de reabsorção que se processam nos túbulos renais. Aproximadamente 5 litros de sangue são bombeados pelo coração a cada minuto e cerca de 1.200 ml (mais ou menos 20% do sangue total) perfundem os rins nesse mesmo intervalo de tempo.

Além de filtrar o sangue, formar e excretar urina, o rim tem as funções de: (1) manter o equilíbrio ácido-básico, produzindo bicarbonato e fosfato para tamponar os ácidos orgânicos, principalmente íon H^+ ; e (2) efetuar a regulação de longo prazo da pressão arterial.

Neste capítulo, uma descrição sucinta da anatomia do sistema urinário será feita, enfatizando a morfologia do néfron, buscando formar uma base adequada para o estudo dos princípios da formação de urina e, especialmente, os mecanismos pelos quais os rins desempenham a função de filtração e formação da urina.

feijão (Fig. 20.1) e apresenta cerca de 11 cm de comprimento, 5 cm de largura e 3 cm de espessura. Os rins são em número de dois e ficam localizados na região posterior do abdome, atrás do peritônio, motivo pelo qual são chamados de **órgãos retroperitoneais**. Existe um rim em cada lado da coluna vertebral, mais ou menos entre as vértebras T12 e L3, sendo que o rim direito se localiza numa posição ligeiramente mais baixa do que a do esquerdo. O primeiro se encontra logo abaixo do

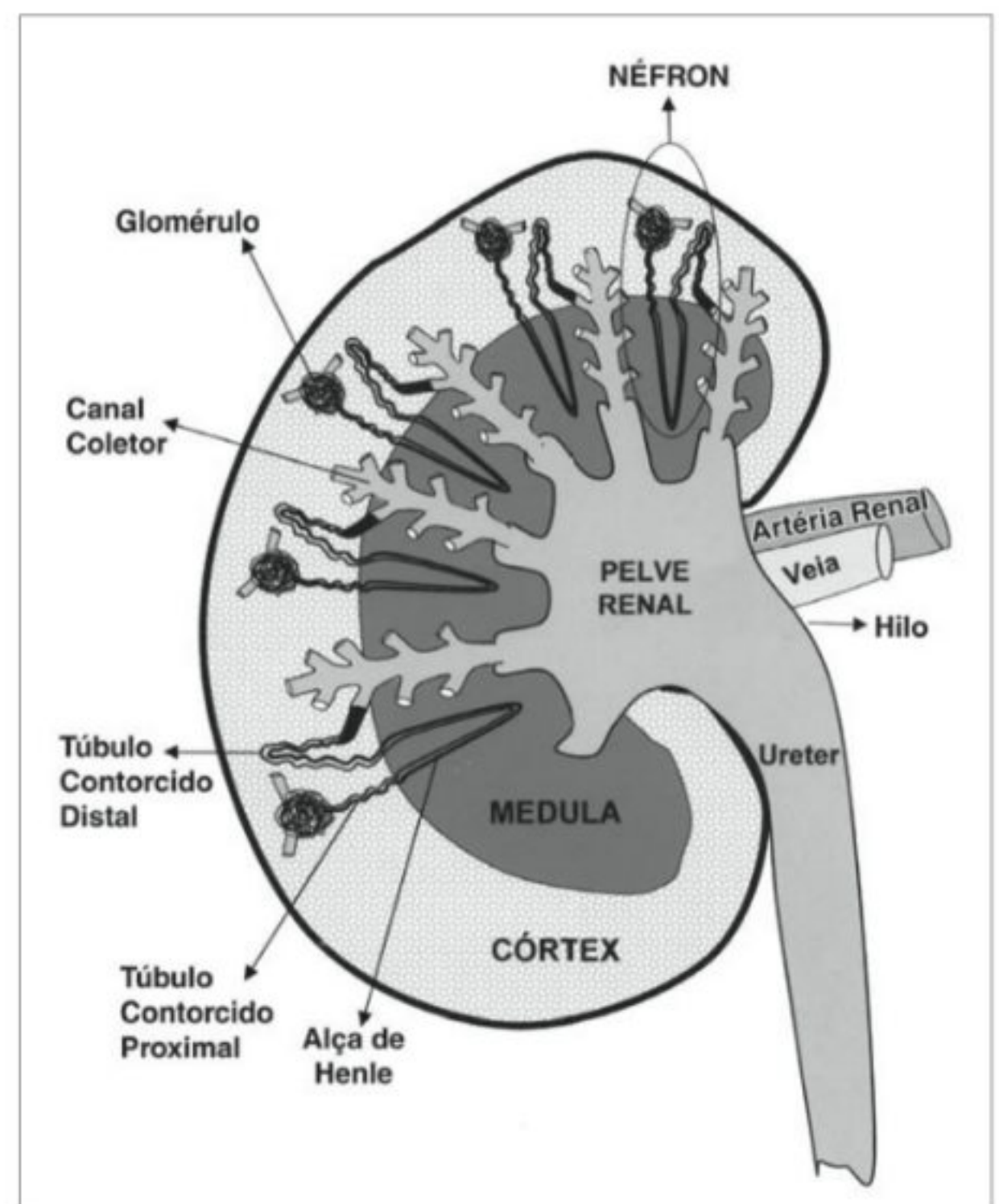


FIG. 20.1 Esquema representando um corte longitudinal do rim. Duas camadas distintas compõem o tecido renal: o córtex e a medula. Os milhares de néfrons, unidades funcionais do rim, se dispõem um ao lado do outro, perpendicularmente à superfície renal. Cada néfron se estende desde o córtex, onde se encontram os glomérulos, até a medula. Pela união dos cálices renais se forma a pelve renal, que se estende, dando origem ao ureter.

ÓRGÃOS URINÁRIOS

Rim

É o principal órgão do aparelho urinário e funciona como um osmorregulador. Em humanos, o rim tem a forma de um

fígado e o segundo, abaixo do baço. Sobre cada rim se aloja uma glândula supra-renal.

Internamente há duas regiões bem distintas: o córtex e a medula (Fig. 20.1). O córtex é prolongado por colunas radiadas que são as **colunas renais**, entre as quais se intercalam as **pirâmides renais**. Estas apresentam forma piramidal, com a base voltada para a periferia do rim. Mais internamente estão os **cálices renais** maiores e os menores. Os cálices renais maiores se juntam formando a **pelve renal** que dá origem ao ureter.

O rim é formado por inúmeras unidades morfofuncionais chamadas de **néfrons**, que são similares em estrutura e função, e se estendem desde o córtex até a medula. Os néfrons são unidos entre si por pequenas quantidades de tecido conjuntivo, onde são encontrados vasos sanguíneos, linfáticos e nervos.

O néfron é a unidade morfofuncional do rim, sendo uma estrutura que se estende desde o córtex até a medula renal.

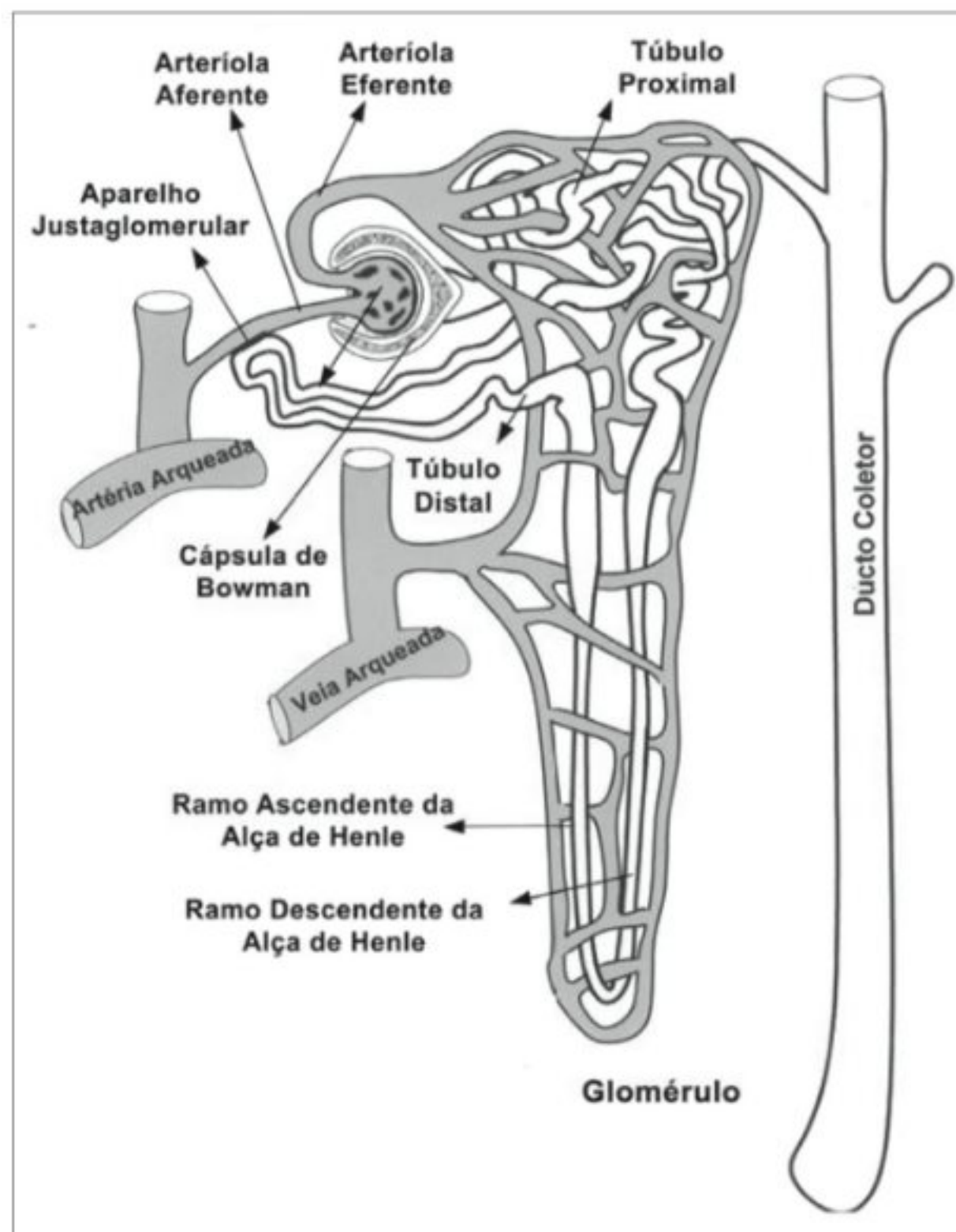


FIG. 20.2 Esquema representativo do néfron. A arteríola aferente se contorce amplamente, dando origem ao glomérulo, dentro da cápsula de Bowman. Do prolongamento desta cápsula se forma o túbulo contorcido proximal que se estende em direção à medula renal, onde é contínuo pelo ramo descendente da alça de Henle. No córtex, o ramo ascendente é contínuo com o túbulo contorcido distal, que termina em um ducto coletor. O aparelho justaglomerular se localiza no ponto em que o túbulo distal se justapõe à arteríola aferente.

O sangue entra no rim através da artéria renal, que é um ramo da aorta. No hilo, a artéria renal se divide em um ramo anterior e um ramo posterior. No interior do rim, esses ramos se dividem e dão origem às diversas **artérias interlobares**, que vão formar as **artérias arqueadas** (Fig. 20.2), que se ramificam em numerosas **artérias interlobulares**. No interior do córtex renal, cada artéria interlobular se desdobra em numerosas **arteríolas aferentes** e, destas, se formam os **glomérulos**. Cada rim possui cerca de 2 milhões de glomérulos, um em cada néfron. O glomérulo é uma rede de 50 capilares paralelos recobertos por células e é envolvido pela cápsula de Bowman.

O glomérulo é uma rede de capilares envolvida pela cápsula de Bowman.

Dos glomérulos se formam as **arteríolas eferentes**. Estas dão origem aos **capilares peritubulares** e às arteríolas retas, que seguem paralelamente aos túbulos até a medula renal, sendo responsáveis pelo suprimento sanguíneo desta área. O sangue do córtex flui para as veias arqueadas e, daí, para as veias interlobares, segmentares, veia renal e, finalmente, pela veia cava inferior. No córtex também há numerosos vasos linfáticos, que drenam seu conteúdo para a cápsula. Os linfáticos da medula seguem do ápice das pirâmides para a junção córtico-medular, onde formam vasos linfáticos arqueados que acompanham os vasos sanguíneos até o hilo para drenar em linfonodos para-aórticos.

A inervação dos rins é feita pelos nervos esplâncnicos. As fibras simpáticas alcançam o rim através do plexo celíaco (Fig. 11.2). Tais fibras seguem os vasos arteriais através do córtex e da medula. As fibras sensitivas caminham pelos nervos esplâncnicos e alcançam a medula espinhal através das raízes dorsais dos nervos espinhais de T12, L1 e L2.

Ureter

É um tubo que liga a pelve renal à bexiga, sendo sua função conduzir a urina formada pelo rim até a bexiga. Se origina da confluência dos cálices renais, que forma a pelve renal. Cada ureter tem 25 a 30 cm de comprimento e cerca de 3 mm de diâmetro. Se estende desde o abdome superior até a pelve, seguindo posteriormente ao trato digestivo e ao peritônio. Entra pela face posterior da bexiga, onde é envolvido pelas diversas camadas musculares da mesma, o que evita o refluxo da urina.

Como outros órgãos tubulares, a parede do ureter é constituída por três camadas de tecido: a mais externa é de tecido conjuntivo, revestido externamente por uma serosa; a camada média é de tecido muscular liso (tipos circular, longitudinal e oblíquo); e a camada interna é composta por um folheto mucoso (epitélio de transição) e um submucoso (de conjuntivo). No ureter, a urina é conduzida para a bexiga por movimentos peristálticos realizados por sua camada muscular.

Bexiga

É um órgão oco caracterizado por sua grande capacidade de distensão e que armazena urina, sendo um órgão ausente nas aves adultas e em quase todos os répteis. A bexiga humana é dividida anatomicamente em: ápice (anterior), corpo, fundo (posterior) e colo. Sua camada muscular é composta por músculo liso, possuindo fibras musculares entrelaçadas em todas as direções, originando o músculo detrusor. A camada mucosa se apresenta muito pregueada na bexiga vazia; mas estas pregas desaparecem com o enchimento da mesma. A contração da musculatura da bexiga é função do sistema nervoso parassimpático, que é o responsável pela micção.

Uretra

É um canal em continuidade com a bexiga, que conduz a urina para fora do corpo. As uretras feminina e masculina apresentam importantes diferenças. Na mulher, a uretra tem cerca de 4 cm e se estende imediatamente posterior à sínfise púbica e anteriormente à vagina. O orifício externo da uretra feminina se localiza entre a vagina e o clitóris, sendo protegido pelos grandes lábios da vulva. O *esfíncter uretral externo*, músculo esquelético (voluntário), controla a saída da urina. No homem, a uretra é longa e apresenta três porções: a prostática, a membranosa e a esponjosa. Faz parte também do sistema genital masculino, pois além de conduzir a urina através do pênis, desde a sua eliminação pela bexiga, funciona como condutor do sêmen durante a ejaculação. A uretra masculina será descrita melhor no Cap. 22, Fisiologia Genital Masculina.

O NÉFRON

O néfron (Fig. 20.1) é uma estrutura alongada, cuja maior parte fica alojada no córtex renal e o restante alcança a medula. Tem como funções a filtração do sangue que entra pela arteríola aferente e a reabsorção dos elementos do filtrado que não devem ser eliminados do corpo, além da secreção extraglomerular. A reabsorção e a secreção são feitas durante o trajeto do filtrado pelo sistema tubular do néfron, até o túbulo coletor, que termina na pelve renal. Este complexo processo de filtração-reabsorção-secreção forma a base para os diversos controles efetuados pelos rins.

Anatomia Básica do Néfron

O néfron (Fig. 20.2) consiste em um componente vascular, o glomérulo, que é o elemento filtrante, e um componente tubular. O sistema de túbulos renais conduz o filtrado até a pelve renal e responde pela reabsorção dos componentes do filtrado que devem retornar ao sangue, como pode ser visto na Fig. 20.2. Este sistema tubular se forma a partir da cápsula de Bowman e é constituído por quatro porções: os túbulos contorcidos proximal e distal, a alça de Henle e o ducto ou canal coletor.

O néfron consiste em um componente vascular, o glomérulo, que é elemento filtrante, e um sistema de túbulos que se forma da cápsula de Bowman.

Cada glomérulo é envolvido por uma cápsula de Bowman. Esta é formada por duas membranas: uma interna, que envolve intimamente os capilares glomerulares, e uma externa, sendo ambas separadas por um espaço que recolhe o filtrado a partir dos glomérulos. Assim, de um lado, a cápsula de Bowman está intimamente associada com o glomérulo, e do outro, se abre dando origem à primeira porção do túbulo contorcido proximal, que é altamente espiralado e contínuo com a alça de Henle, em forma de U. A porção seguinte é o túbulo contorcido distal, que também é bastante espiralada e desemboca no ducto coletor, que segue um trajeto reto. No trajeto, os ductos coletores se unem para formar canais maiores que alcançam a pelve renal; esta é contínua com o ureter.

Em certa região da parede de cada túbulo distal há um conjunto de células epiteliais com atividade endócrina, formando o que é chamado de **aparelho justaglomerular**. Este se localiza exatamente na região onde o túbulo distal passa entre as arteríolas aferente e eferente (ver na Fig. 20.2) e se transforma na alça de Henle, onde ocorre um contato íntimo entre a parede do túbulo e da arteríola. Esta região de contato do túbulo é chamada de **mácula densa** por causa do aspecto gerado pelo grande número dessas células epiteliais densas, ricas em grânulos hormonais. Algumas células musculares lisas das arteríolas aferente e eferente também contêm grânulos. As células endócrinas do aparelho justaglomerular produzem **renina** e **eritropoetina**. O primeiro é um hormônio que desempenha um papel muito importante na constrição da arteríola eferente, durante o processo de auto-regulação da filtração glomerular, além de participar do controle da pressão arterial. O segundo tem importante ação sobre a medula óssea, estimulando a formação de células vermelhas para o sangue.

O aparelho justaglomerular, na parede do túbulo distal, é formado por células epiteliais endócrinas, que secretam renina e eritropoetina.

Funções do Néfron e Formação da Urina

A atividade de filtração do sangue torna os rins órgãos tão vitais quanto o coração ou fígado. As mais importantes funções que resultam dessa atividade renal são resumidas a seguir.

1. Eliminação das substâncias tóxicas oriundas do metabolismo, tais como a uréia, a creatinina e a urobilina;
2. Manutenção do equilíbrio eletrolítico do organismo, pela regulação das taxas plasmáticas dos íons Na^+ , K^+ , cálcio, magnésio, fosfato, bicarbonato, hidrogênio, cloro etc.;

3. Regulação do equilíbrio ácido-básico, mantendo constante o pH sangüíneo;
4. Regulação do volume líquido corporal, eliminando o excesso de água do organismo;
5. Excreção de substâncias exógenas e/ou de seus metabólitos, p. ex., medicamentos, corantes e aromatizantes usados em alimentos etc.;
6. Produção de hormônios e fatores reguladores: eritropoetina (estimula a produção de hemácias), renina (eleva a pressão arterial), cininas e prostaglandinas; além de participar do metabolismo da vitamina D (atua no metabolismo ósseo e regula a concentração de cálcio e fósforo no organismo);
7. Produção de urina para exercer suas funções excretórias.

Através dessas funções, o néfron depura (ou limpa) o plasma das substâncias indesejadas e equilibra a osmolaridade, o pH e a pressão do líquido intersticial e, conseqüentemente, do ambiente celular, trabalhando em prol da homeostasia orgânica.

A urina é composta por 95% de água, e as principais substâncias encontradas em solução são uréia, cloreto de sódio, creatinina, ácido úrico e uratos.

FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A formação da urina começa com a filtração do plasma através dos capilares glomerulares. O sangue penetra pela arteríola aferente do glomérulo e sai pela arteríola eferente. Nesse trajeto, o sangue passa pelos capilares glomerulares e a pressão do sangue nos glomérulos causa a filtração do plasma, formando-se um filtrado essencialmente livre de proteína, que é liberado na cápsula de Bowman.

Entre as membranas interna e externa dessa cápsula existe um espaço onde se acumula o filtrado glomerular. Este filtrado glomerular contém todas as substâncias de baixo peso molecular virtualmente nas mesmas concentrações que no plasma. Entretanto, a urina que entra na pelve é acentuadamente diferente do filtrado glomerular, porque, à medida que o filtrado flui ao longo do sistema tubular, sua composição é alterada. As substâncias necessárias ao organismo (água, glicose e eletrólitos) são reabsorvidas de volta para o plasma dos capilares peritubulares (capilares que circundam os túbulos), bem como há passagem de substâncias indesejadas diretamente desses capilares para os túbulos, que também são eliminadas na urina.

Da cápsula de Bowman, o filtrado entra no túbulo contorcido proximal e segue para a alça de Henle, alcançando a região da medula renal. Da alça de Henle o filtrado retorna pelo córtex renal através do túbulo distal. Depois, penetra no canal coletor que acumula filtrado proveniente de vários néfrons. Fluindo por este canal, o filtrado passa do córtex para a medula e cai na pelve renal, seguindo para o ureter.

Em uma pessoa de 70 kg, o volume médio líquido filtrado de plasma na cápsula de Bowman é de 180 litros por dia. Considerando que o volume médio total de plasma é de aproximadamente 3 l, todo o volume de plasma é filtrado pelo menos 60 vezes ao dia. Por outro lado, uma pessoa elimina cerca de 1 litro de urina por dia. Como 180 litros de plasma são filtrados, aproximadamente 99% do volume filtrado são reabsorvidos pelos capilares peritubulares e 1% eliminado na urina. Essa enorme capacidade de filtrar o plasma é que confere aos rins a capacidade de excretar grandes quantidades de produtos indesejáveis e regular os constituintes do meio externo.

REABSORÇÃO TUBULAR

No **túbulo contorcido proximal** cerca de 100% da glicose são reabsorvidos por transporte ativo e retornam ao sangue dos capilares peritubulares. O mesmo acontece com os aminoácidos e proteínas que porventura tenham passado através da parede dos capilares glomerulares. Além disso, cerca de 70% do Na^+ e Cl^- contidos no filtrado também são reabsorvidos, e, junto com estes dois íons, um significativo volume de água também é reabsorvido por osmose. Dessa forma, um volume reduzido do filtrado deixa o túbulo contorcido proximal e entra na alça de Henle.

A **alça de Henle** se divide em dois ramos: um descendente e um ascendente. No ramo descendente ocorre importante reabsorção passiva de água, Na^+ e Cl^- . Já o ramo ascendente é impermeável à água, mas apresenta um sistema de reabsorção ativa de Na^+ , sendo o Cl^- reabsorvido por efeito iônico do Na^+ . Assim, enquanto o filtrado glomerular flui através do ramo ascendente da alça de Henle, mais uma grande quantidade de Na^+ e Cl^- é retirada deste filtrado para fora da alça. Dessa forma, quando o filtrado alcança a medula renal está hiperconcentrado. Isto gera um **mecanismo de contracorrente**, de reabsorção. A hiperconcentração da solução na medula “atrai” água do ramo descendente da alça de Henle (localizada na medula), gerando um fluxo constante de água para fora deste ramo da alça, o que gera, neste mesmo ramo, um fluxo simultâneo de Na^+ e Cl^- no sentido contrário.

Portanto, na medula renal, há um fluxo de Na^+ e Cl^- para dentro do ramo descendente da alça de Henle por difusão simples, enquanto a água, por osmose, flui em sentido contrário. Já no ramo ascendente, há transporte ativo de Na^+ e difusão de Cl^- para o exterior da alça.

No **túbulo contorcido distal** há reabsorção de Na^+ , devido a um bombeamento constante deste íon para o seu interior. Tal efeito se deve a uma bomba de Na^+-K^+ que transporta ativamente Na^+ para o exterior e o K^+ para o interior. O bombeamento de Na^+ é mais eficiente do que o de K^+ , de maneira que a quantidade de Na^+ reabsorvida é maior do que a de K^+ eliminada. O transporte de Na^+ atrai íons cloreto e ambos atraem a água.

O nível de reabsorção de Na^+ , Cl^- e água no túbulo distal depende da ação de dois hormônios: da **aldosterona** (ou

mineralocorticóide), secretada pela supra-renal, e do **ADH**, liberado pela neuro-hipófise. Quanto maior for o nível plasmático de aldosterona, maiores serão a reabsorção de Na^+ e a excreção de K^+ . Quanto maior a liberação de ADH maior a reabsorção de água nos túbulos distais. Na ausência de ADH, uma quantidade muito pequena de água acompanha o sal, devido a uma acentuada redução na permeabilidade da membrana deste segmento tubular.

No **ducto coletor** também ocorrem reabsorções de Na^+ , Cl^- e água, como no túbulo contorcido distal, que também são influenciadas pelos níveis de aldosterona e ADH.

SECREÇÃO TUBULAR

O processo de secreção tubular transporta substâncias dos capilares peritubulares para a luz dos túbulos, sendo um fluxo oposto ao da reabsorção. Constitui uma segunda via de excreção renal, sendo adicional à filtração glomerular. Da mesma forma que a reabsorção, o transporte secretório pode ser ativo ou passivo. No grande número de substâncias secretadas por essa via estão incluídos o H^+ e o K^+ , sendo essa a principal via de excreção destes íons. Há, também, um grande número de produtos estranhos que são eliminados por meio da secreção tubular, tais como produtos do metabolismo de alguns antibióticos.

REGULAÇÃO RENAL DAS CONCENTRAÇÕES DE Na^+ E K^+

As concentrações plasmáticas de Na^+ e K^+ são reguladas principalmente pelos rins. O balanço de Na^+ e K^+ total é mantido pela excreção diária de uma quantidade igual à ingerida, menos a pequena quantidade que é eliminada nas fezes e no suor. O Na^+ e o K^+ passam através das paredes dos capilares glomerulares livremente, mas as quantidades excretadas na urina são geralmente pequenas frações das encontradas inicialmente no filtrado. Apenas 10 a 15% do K^+ filtrado são encontrados na urina, mas em certas condições, a quantidade excretada pode de fato exceder a filtrada. Assim, o K^+ tanto pode ser reabsorvido como secretado no nível dos túbulos renais. Um dos fatores mais importantes na determinação da excreção ou reabsorção de K^+ é a sua concentração nas células dos próprios túbulos renais. Quando uma dieta rica em K^+ é ingerida, a concentração deste íon aumenta em todas as células do organismo, inclusive nos túbulos renais. Esse aumento facilita a secreção de K^+ para a luz do túbulo. Por outro lado, uma dieta pobre em K^+ ou grande perda deste íon nas fezes, como ocorre nas diarreias, reduz a sua concentração nas células tubulares, reduzindo a sua secreção tubular.

O segundo mecanismo de controle de K^+ é o relacionado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, que regula simultaneamente a reabsorção de Na^+ e a secreção tubular do K^+ , sendo um importante mecanismo de balanço eletrolítico, além de contribuir para o controle da pressão arterial. É o

principal sistema de regulação de longo prazo da concentração plasmática de Na^+ .

A **aldosterona** é um hormônio produzido e liberado pelo córtex da supra-renal, cujo *mecanismo principal de liberação depende do hormônio renina*, que é produzido pelas células juxtaglomerulares, e de uma seqüência de reações químicas em nível sangüíneo. O mecanismo de liberação da aldosterona foi apresentado no Cap. 17. O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um mecanismo de restauração da pressão arterial extremamente importante em casos de hemorragia.

Um dos fatores que promovem a liberação de renina é a diminuição do fluxo sangüíneo através dos rins, que pode resultar: (1) da diminuição de volume sangüíneo (em caso de hemorragia, por exemplo) ou (2) da ação de descargas simpáticas diretas e das catecolaminas supra-renais (principalmente adrenalina) sobre a artéria renal. Tanto as descargas simpáticas quanto a ação das catecolaminas supra-renais promovem constrição dessa artéria. Existem vários estímulos capazes de causar descargas simpáticas e, conseqüentemente, a liberação de catecolaminas pela medula da supra-renal. Entre eles estão incluídas: situações emergenciais, exposição a calor intenso, privação de água, situações de estresse agudo etc.

REGULAÇÃO RENAL DO CLORETO E BICARBONATO

Essa regulação é em grande parte secundária à regulação do íon sódio. Quando este íon é reabsorvido pelos túbulos renais, o rastro de negatividade deixado por ele na luz do túbulo e o estado de eletropositividade no líquido extratubular criam um fluxo de cloreto e bicarbonato para fora do túbulo, pois estes são íons negativos. A condição do equilíbrio ácido-básico do organismo vai determinar se é o bicarbonato ou o cloreto que será absorvido em maior quantidade.

REGULAÇÃO RENAL DA CONCENTRAÇÃO DE CÁLCIO E MAGNÉSIO

As concentrações extracelulares dos íons cálcio (Ca^{++}) e magnésio (Mg^{++}) também são mantidas relativamente constantes, e os rins têm um papel nessa regulação. Uma concentração plasmática muito baixa de qualquer um desses dois íons faz com que os túbulos renais reabsorvam rapidamente, até que sua concentração no líquido extracelular alcance o valor normal.

Como visto no Cap. 16, junto com a Fisiologia das Paratireóides, há pelo menos três estruturas orgânicas envolvidas na regulação do cálcio: os ossos, o trato gastrointestinal e os rins. Os ossos funcionam como reservatórios de cálcio e, sob a ação dos hormônios PTH e calcitonina, este íon é absorvido ou liberado para o plasma. No trato gastrointestinal o Ca^{++} é absorvido dos alimentos, mas esta absorção é controlada, também, pelo PTH e é dependente da vitamina D3.

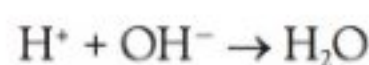
O rim regula o Ca^{++} pelo processo de reabsorção tubular, mas também através da sua ação sobre a produção da

vitamina D3 ativa. O PTH aumenta a reabsorção tubular deste íon e reduz a reabsorção de fosfato. A vitamina D3 desempenha um papel importante no metabolismo do cálcio, sendo a sua principal função estimular a absorção ativa de cálcio no intestino. Entretanto, a forma molecular na qual a vitamina D é ingerida ou produzida na pele é relativamente inativa e ela deve sofrer várias transformações no fígado e rins antes que seja capaz de estimular a absorção intestinal de cálcio. A alteração molecular desta vitamina nos rins é essencial e é regulada por vários estímulos, sendo um deles o próprio PTH.

REGULAÇÃO RENAL DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Um ácido é uma substância capaz de liberar H^+ quando em solução aquosa, e uma base é a substância capaz de liberar o radical OH^- . A regulação do equilíbrio ácido-básico é, na realidade, a regulação da concentração do íon hidrogênio (H^+) nos líquidos corporais. Os líquidos corporais se encontram ácidos quando a concentração de H^+ está elevada, caso contrário (baixa concentração de H^+), os líquidos estão básicos ou alcalinos. O excesso de base no sangue é chamado de **alcalose** e o excesso de ácido, de **acidose**.

Os ácidos e as bases têm tendência a se neutralizar entre si, conforme a reação:



O pH (potencial de hidrogênio) é o logaritmo decimal do inverso da concentração do íon hidrogênio em uma solução, $pH = \log_{10}(1/[H^+])$, sendo determinado por um número de 1 a 14, que define o nível de acidez ou de alcalinidade de uma solução, sendo o valor 7 considerado o representante da condição neutra, na qual a concentração de H^+ é igual à de OH^- . Abaixo de 7, tem-se a acidez, que aumenta com a diminuição do pH, e acima de 7 estão os casos alcalinos. Quanto maior o pH, mais alcalina é a solução.

O pH é o logaritmo decimal do inverso da concentração do íon hidrogênio em uma solução, representado pela equação:
 $pH = \log_{10}(1/[H^+])$.

Pequenas alterações do pH do sangue ou dos líquidos corporais causam grandes mudanças sobre o metabolismo geral. A acidose geralmente deprime a atividade mental, podendo levar ao coma ($pH < 7,35$) e morte em casos graves. Já a alcalose causa aumento da atividade mental, podendo causar convulsões e até levar à morte.

Os líquidos corporais contêm **tampões ácido-básicos**, que são substâncias capazes de se combinar facilmente com ácidos ou com bases, de modo a evitar que o ácido ou a base altere de forma significativa o pH de uma solução. Um **tampão de pH** é uma solução formada por um ácido fraco e sua base

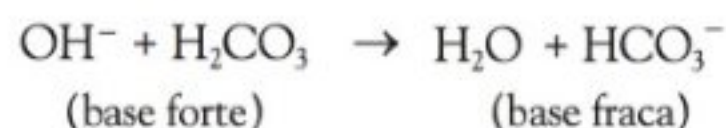
conjugada, ou por uma base fraca com o seu ácido conjugado. São dois exemplos de soluções tampão:

Sistema	Ácido Fraco	Base Conjugada
Tampão bicarbonato	H_2CO_3 (ácido carbônico)	$HCO_3^- + H^+$ (bicarbonato)
Tampão fosfato	$H_2PO_4^-$ (difosfato de hidrogênio)	$HPO_4^{2-} + H^+$ (monofosfato de hidrogênio)

O **sistema tampão bicarbonato** está presente em todos os líquidos corporais. Quando este tampão é adicionado a um ácido forte (que se dissocia facilmente, deixando muitos íons H^+ livres na solução), seus H^+ combinam-se imediatamente com os HCO_3^- para formar H_2CO_3 , que é um ácido muito fraco (com baixa capacidade de dissociação, liberando poucos H^+). A neutralização do ácido forte ocorre como indicado pela reação abaixo:



Por outro lado, quando uma base forte é adicionada à mistura do tampão, imediatamente, os íons OH^- reagem com o H_2CO_3 para formar H_2O e HCO_3^- , segundo a reação:



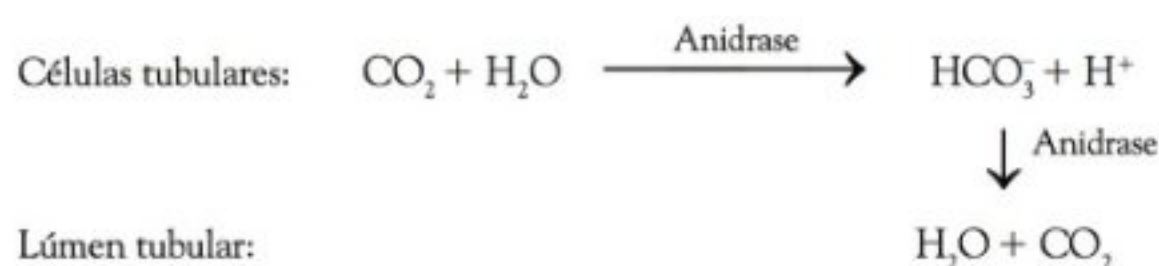
Existem outros sistemas tampão como, por exemplo, o tampão fosfato e as proteínas tamponadoras, que são importantes no interior das células, já que aí suas concentrações são muito maiores do que a do bicarbonato.

O equilíbrio ácido-básico dos líquidos corporais é mantido graças a alguns mecanismos de regulação, que funcionam eficientemente. São eles: a respiração, pois é um meio de controle da quantidade de CO_2 e, conseqüentemente, de HCO_3^- ; e a excreção renal. A regulação renal do balanço ácido-básico é feita pelos mecanismos de: (1) excreção do H^+ para a urina, em caso de acidez; e (2) excreção de substâncias básicas, em especial o bicarbonato, para a urina, em caso de alcalinidade.

Os processos metabólicos teciduais produzem vários ácidos, tais como o fosfórico, o sulfúrico, o úrico e os cetoácidos, todos capazes de provocar acidose. Ao contrário dos ácidos, raramente compostos básicos chegam aos líquidos corporais, a não ser por ingestão ou injeção venosa de alguma substância alcalina. No momento da formação, os ácidos fortes do metabolismo são logo tamponados, principalmente pelo bicarbonato. Em seguida, os rins eliminam o excesso de H^+ , além de reabsorver o HCO_3^- filtrado e devolvê-lo ao sangue.

O pH do filtrado glomerular, no início do túbulo proximal, é igual ao do plasma ($\text{pH} = 7,4$). Ao longo do sistema tubular, o filtrado vai recebendo H^+ e se tornando ácido, pois o epitélio do túbulo proximal secreta H^+ para o lúmen. Cerca de dois terços dessa secreção ocorrem por intermediação de uma bomba de Na^+/H^+ , e aproximadamente um terço, pela bomba H^+ -ATPase (bomba de H^+ acionada por ATP), ambas presentes na membrana tubular.

Para a acidificação da urina e o equilíbrio ácido-básico plasmático a contribuição de uma enzima, a **anidrase carbônica**, é indispensável, pois ela catalisa duas reações importantes, uma dentro das células e a outra no lúmen tubular: (1) a hidrólise do CO_2 para a formação de H_2CO_3 e H^+ ; e (2) a produção de H_2O e CO_2 a partir do H_2CO_3 , representadas pelas seguintes equações:



A inibição da anidrase carbônica inibe a reabsorção do HCO_3^- do filtrado, causando grande perda deste íon na urina e queda do pH sanguíneo.

No nível do ramo descendente da alça de Henle, o pH do filtrado sobe, porque nesta porção da alça há um aumento de concentração de HCO_3^- intraluminal (dentro do túbulo), produzido pela reabsorção da água, e, além disso, o filtrado recebe íon amônio (NH_4^+), que é secretado neste ramo. Entretanto, no ramo ascendente, o pH volta a cair, pela ação do trocador Na^+/H^+ e pela reabsorção ativa de

parte do NH_4^+ , por ação de um co-transportador $\text{Na}^+/\text{H}^+/\text{2Cl}^-$ (co-transportador de Na^+ , H^+ e Cl^-). O K^+ é trocado pelo NH_4^+ .

No néfron distal, o HCO_3^- remanescente é quase completamente reabsorvido e o restante do NH_4^+ cai na urina do ducto coletor sob a forma de NH_3 lipossolúvel e se combina com o H^+ secretado, formando NH_4^+ . O pH final da urina fica entre 4,5 e 6.

Resumindo o exposto acima, a excreção renal do H^+ é influenciada pelos seguintes fatores: (1) o pH nas células tubulares; (2) a pressão parcial de CO_2 (P_{CO_2}) do sangue arterial; (3) a atividade da anidrase carbônica; (4) a reabsorção de Na^+ ; (5) a concentração plasmática de K^+ ; e (6) a taxa de liberação de aldosterona. Uma P_{CO_2} elevada aumenta a formação de H^+ a partir de H_2CO_3 , aumentando a excreção renal de H^+ . A redução da P_{CO_2} diminui a secreção de H^+ e, conseqüentemente, a reabsorção do HCO_3^- e sua perda na urina.

A relação da reabsorção de Na^+ com a excreção do H^+ se deve à interligação dos transportes destes dois íons através das paredes do túbulo proximal, pois ambos dependem do trocador de Na^+/H^+ . Quanto à influência da concentração plasmática de K^+ sobre a excreção renal do H^+ , a redução da concentração plasmática de K^+ favorece o movimento do H^+ das células para o líquido intersticial, e a depleção de K^+ também estimula a síntese de amônia pelos rins, aumentando a excreção do H^+ .

A aldosterona estimula a secreção de H^+ por meio de três ações porque estimula a bomba H^+ -ATPase nas células dos ductos coletores, intensifica a reabsorção de Na^+ pelos ductos e promove a secreção de K^+ , que leva à secreção renal do H^+ . O hiperaldosteronismo causa alcalose devido ao aumento da excreção de H^+ .

Fisiologia Genital Feminina

A vida reprodutiva da mulher se inicia com a puberdade, finda com o advento da menopausa e gira em torno da existência de um ciclo mensal bem estabelecido, do qual o sinal mais aparente é a menstruação, não havendo algo similar no sexo masculino. Este ciclo define os momentos propícios à fertilização, bem como períodos de maior interesse pelo ato sexual. Nestes, mudanças importantes são observadas no comportamento da mulher.

O aparelho genital feminino é composto pela genitália interna (órgãos internos) – ovários, tubas uterinas, útero e vagina –, e pela genitália externa. É responsável pela tarefa de produzir o gameta feminino (o óvulo) e gerar as condições próprias para sua fecundação e o desenvolvimento embrionário-fetal.

A proposta deste capítulo é a discussão da fisiologia genital feminina, desde a fase embrionária até a menopausa, buscando criar subsídios para o entendimento das múltiplas influências hormonais sobre a complexa psicodinâmica feminina.

DETERMINAÇÃO DO SEXO E FORMAÇÃO DA GENITÁLIA

Sabemos que o sexo genético de um embrião é determinado no momento da fecundação, pela presença do cromossomo sexual X ou Y no espermatozóide que fertiliza o óvulo. O tipo de gônada (testículo ou ovário) que deve se desenvolver é determinado pelo complexo cromossômico XX ou XY. A ausência do cromossomo Y resulta na formação do ovário. Entretanto, a fase inicial do desenvolvimento genital é semelhante para ambos os sexos, sendo, por isto, denominada *estágio indiferenciado dos órgãos reprodutores*. Nesta fase, as gônadas de ambos os sexos são aparentemente idênticas. A partir da sétima semana de gestação é que começam a surgir indicações morfológicas do sexo, quando as gônadas vão adquirindo características ovarianas ou testiculares.

As gônadas se desenvolvem a partir de três tipos de tecidos embrionários: o epitélio celômico, o mesênquima subjacente e as células germinativas primordiais. Estas são células grandes que podem ser visualizadas entre as células endodérmicas no início da quarta semana de gestação e que migram, em torno da sexta semana, para os cordões sexuais primários.

Os sistemas urinário e genital se desenvolvem a partir do *mesoderma intermediário*. Este se estende ao longo de todo o comprimento da parede dorsal do corpo do embrião, sendo duas massas situadas lateralmente à aorta primitiva, na região do tronco, denominadas cordões nefrogênicos.

Após a diferenciação gonadal é que começa a diferenciação sexual nos ductos genitais e na genitália externa. Os androgênios produzidos pelos testículos determinam a masculinização dos ductos e o desenvolvimento da genitália externa. Contudo, a diferenciação dessas estruturas para a formação da genitália feminina no feto não depende do estrogênio, pois ela ocorrerá mesmo na ausência dos ovários.

ÓRGÃOS GENITAIS FEMININOS

Órgãos Internos

Os órgãos genitais internos femininos (Fig. 21.1a e b) compreendem: os ovários, as trompas de Falópio ou tubas uterinas, o útero e a vagina.

OVÁRIO

É um órgão pélvico duplo (ovário esquerdo e ovário direito, laterais ao útero), com forma ovóide, que produz os gametas femininos (óvulos) e secreta hormônios. São mantidos em suas posições na pelve pelo ligamento largo (Fig. 21.1b), que é uma prega do peritônio (membrana que reveste o abdome), e se mantêm ligados ao útero por meio do ligamento útero-ovárico. Têm as seguintes dimensões: 4 cm de diâmetro maior, 2 cm de diâmetro menor e 1 cm de espessura. O ovário esquerdo é um pouco maior do que o ovário direito, e ambos aumentam de volume durante a menstruação e a gravidez. Por anomalias durante a fase embrionária, os ovários podem não se desenvolver, ficando em estado rudimentar, ou podem, por outro lado, aparecer em número superior a dois.

Em corte mediano, observa-se que o ovário apresenta duas camadas distintas, uma externa, o córtex, e outra interna, a medula. A superfície do córtex ovariano é revestida por uma camada de células achatadas, constituindo um epitélio de células germinativas, que por isto é chamado de **epitélio**

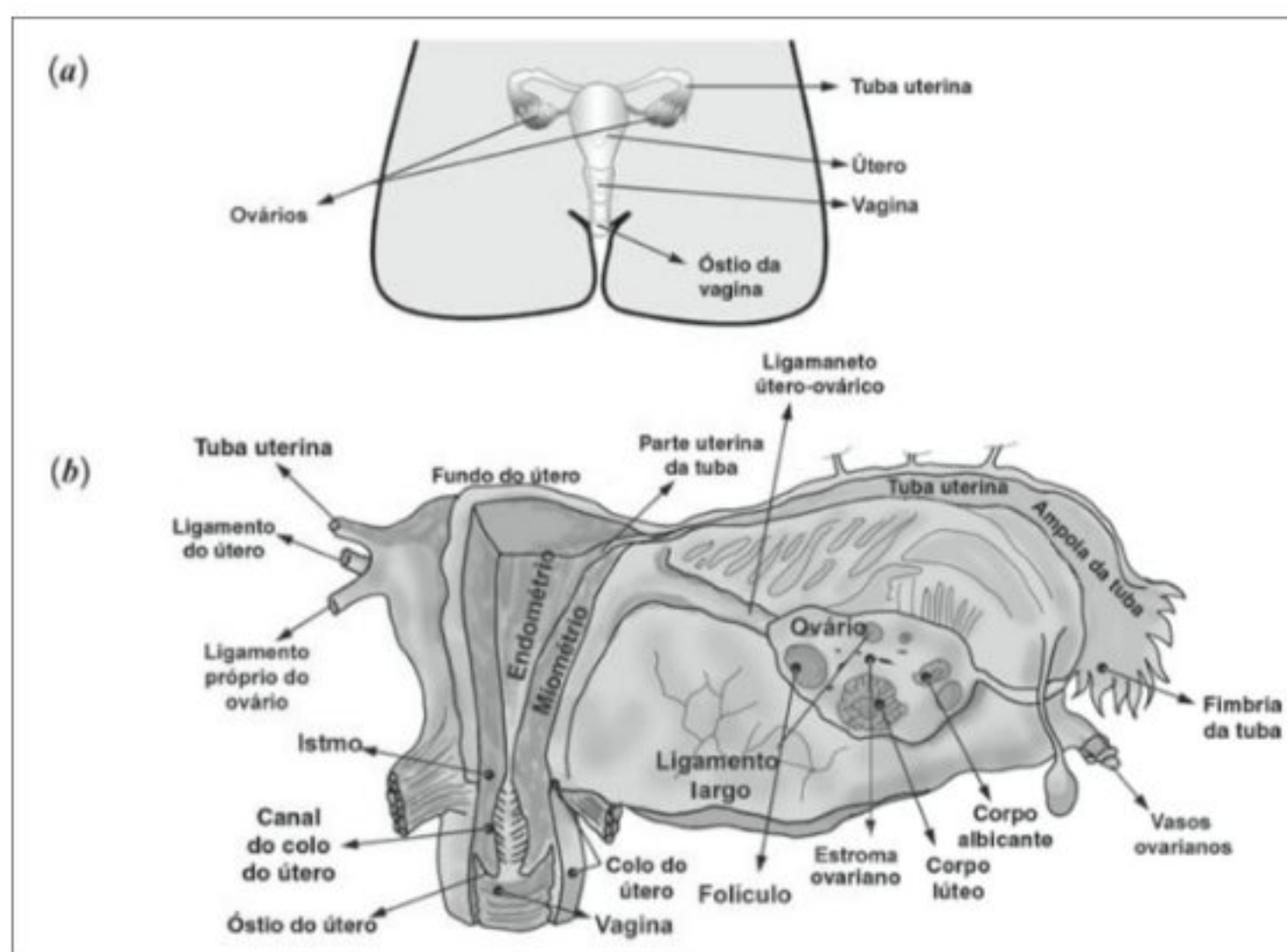


FIG. 21.1 Órgãos genitais femininos. (a) Localização dos órgãos genitais femininos na pelve e (b) corte frontal do conjunto formado pelos órgãos sexuais internos, mostrando a estrutura interna do útero, de um ovário e de uma tuba e seus ligamentos.

germinativo. A medula ovariana é formada por um tecido conjuntivo frouxo, contendo fibras nervosas, vasos sanguíneos e linfáticos.

O córtex ovariano contém os folículos ováricos (Fig. 21.2) e cada folículo aloja um óvulo. Os folículos menores contêm óvulos imaturos, que crescem com o desenvolvimento do óvulo, tornando-se os folículos ováricos vesiculosos (folículos de Graaf), que contêm um óvulo já maduro, envolvido por um líquido claro.

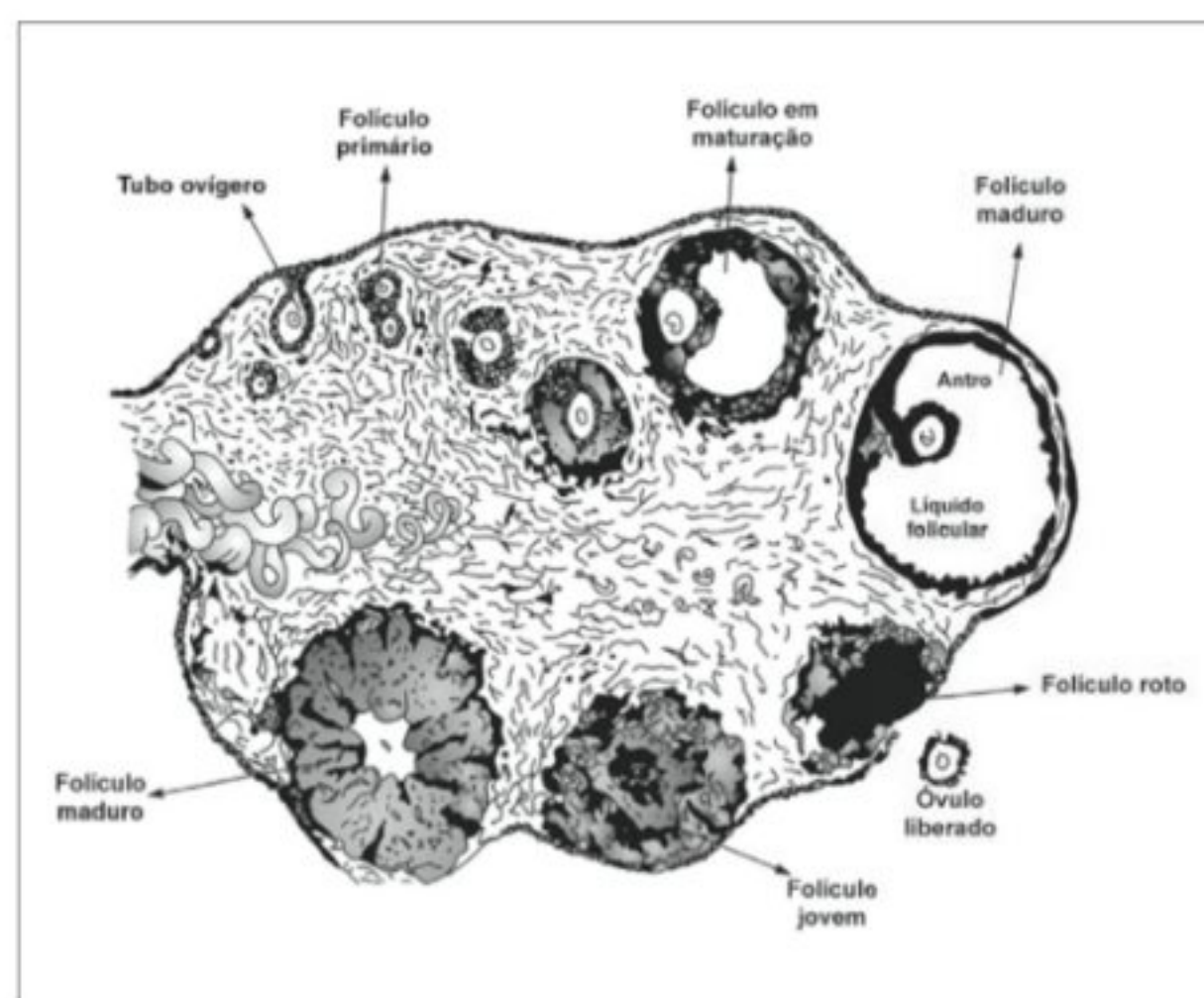


FIG. 21.2 Ovário humano e o desenvolvimento dos folículos, mostrando vários folículos nas diferentes fases de crescimento até a formação do corpo lúteo.

TUBAS UTERINAS (TROMPAS DE FALÓPIO)

São dois condutos que ligam os ovários ao útero (Fig. 21.1a) e que têm a importante função de captar os óvulos liberados pelo ovário no momento da ovulação e conduzi-los em direção ao ponto de encontro com os espermatozoides, no caminho para o útero. Têm um calibre menor nas proximidades do útero (2 mm) e muito maior do lado do ovário, tendo uma forma cônica, que se abre na cavidade abdominal, formando o infundíbulo ou pavilhão. A extremidade do pavilhão tem um aspecto franjado, são as fimbrias da tuba.

A mucosa da tuba é formada por um epitélio de células dotadas de cílios vibratórios. O movimento desses cílios é que impulsiona o óvulo ao longo da tuba, sendo a velocidade desse movimento determinada pela dinâmica dos cílios. Essa velocidade deve ser adequada de forma que o óvulo fertilizado alcance o útero somente ao final do processo que o prepara para a **nidação**, ou seja, para sua implantação na parede uterina.

ÚTERO

É um órgão oco, ímpar, de paredes musculares e espessas, com a forma de uma pêra, tendo seu eixo maior cerca de 7 cm (Fig. 21.1). Localiza-se na pelve, posterior à bexiga e anterior ao reto, portanto entre a bexiga e o reto, abrindo-se na parte superior, de cada lado, as tubas. Pode ser dividido em: fundo (porção superior do útero), corpo e cérvix (colo). O colo é a parte inferior e se comunica com a vagina, através de um orifício que recebe o nome de canal do colo do útero (canal cervical). De dentro para fora, a parede do útero apresenta três camadas: uma camada mucosa (endométrio), uma camada muscular (miométrio) e uma serosa (perimétrio).

O útero tem como função primordial abrigar o óvulo fertilizado para nutri-lo e protegê-lo em suas etapas de embrião e feto. Suas dimensões variam conforme a idade e o estado fisiológico da mulher. Na mulher nulípara (que ainda não teve filhos), o útero mede de 6 a 7 cm de comprimento e 4 cm de largura. Na multípara (mais de uma gestação), tem de 7 a 8 cm de comprimento e 5 cm de largura. Mas o volume uterino tende a aumentar durante a menstruação e se atrofia progressivamente depois da menopausa. É mantido na sua posição anatômica pela sua conexão com a vagina e pelos ligamentos redondos, largos e útero-sacrais.

VAGINA

É um tubo ímpar que pode medir de 6 a 10 cm e se estende desde o colo do útero até o pudendo. É estreita na vizinhança do pudendo, alargando na vizinhança do colo do útero. Seu calibre médio é calculado próximo de 24 ou 25 mm e suas paredes são compostas por tecido conjuntivo rico em fibras elásticas e musculares, que em repouso, se encontram coladas, determinando um espaço virtual.

O limite pudendo-vaginal é determinado pelo **óstio da vagina** (Fig. 21.1a), onde pode ser encontrado o **hímen**, que é uma membrana que cobre parcialmente a abertura vaginal, apresentando um ou vários orifícios. Esta membrana é rompida normalmente na primeira relação sexual, porém há himens elásticos que permitem a penetração vaginal sem se romper, ou podem ser extremamente rígidos, necessitando ruptura cirúrgica. Após o coito com ruptura, a cicatrização dos retalhos restantes do hímen leva à formação de pequenos relevos irregulares chamados de **carúnculas himenais** ou **mirtiformes**. A função da vagina é receber o pênis no coito e intermediar o trânsito entre o útero e o meio externo. No momento do ato sexual, a vagina se distende para acomodar o pênis.

De cada lado da abertura externa da vagina se encontram as **glândulas vestibulares maiores (ou glândulas de Bartholin)**, que são duas pequenas glândulas (cerca de 0,5 mm) que secretam muco lubrificante. Logo acima da vagina abre-se a **uretra**. Diferentemente do homem, que apresenta o pênis com função no ato sexual e na micção, na mulher as duas funções estão separadas.

Genitália Externa

A porção externa da genitália feminina é chamada de **pudendo ou vulva**, que é composto pelos lábios maiores, lábios menores e clitóris. Dentro dos seus limites se acham as aberturas da vagina e da uretra, além do orifício exterior das glândulas de Bartholin e outras glândulas.

Os **lábios maiores** são duas pregas cutâneas proeminentes e pigmentadas, recobertas de pêlos na sua face externa, sendo o análogo feminino do escroto. Estendem-se desde a parte inferior do monte do púbis (ou monte de Vênus), elevação

que recobre o púbis e é limitada lateralmente pelas pregas inguinais, até o **períneo** (região plana entre o final da abertura do pudendo e o ânus), com 7 a 8 cm de comprimento, 2 a 3 cm de largura e 15 a 20 mm de espessura. Os lábios maiores são volumosos e consistentes nas mulheres jovens e tendem a se tornar flácidos e muito móveis com o avançar da idade. Têm a função de proteção da genitália interna e grande parte da externa.

Os **lábios menores** são pequenas dobras de pele situadas entre os lábios maiores, com 30 a 35 mm de extensão, 10 a 15 mm de largura e 4 a 5 mm de espessura. A área delimitada pelos lábios maiores e menores é chamada de **vestíbulo**, que circunda as aberturas uretral e vaginal. No nível dos lábios menores se acham os orifícios das glândulas vestibulares maiores.

O **clitóris** é um pequeno órgão erétil localizado na porção superior do pudendo. Apresenta uma estrutura interna semelhante à do pênis, com seios cavernosos, e por isso apresenta função erétil. Na região clitoriana, os lábios menores se juntam e envolvem o clitóris, formando um prepúcio. É um órgão envolvido com a excitação e o orgasmo feminino.

DESENVOLVIMENTO FOLICULAR E OVULAÇÃO

Fase Pré-natal

A gametogênese é o processo de formação e desenvolvimento de **células germinativas** especializadas em **gametas**. Este processo, que envolve os cromossomos e o citoplasma dos gametas, prepara estas células para a fecundação, que é o momento em que o espermatozóide se une ao óvulo para formar o **zigoto** (do grego *zygotos*, emparelhados). Na fecundação é determinado o sexo do ser conceito.

Na **oogênese**, que é a gametogênese feminina, a **oogônia** passa por uma sequência de eventos até se transformar em óvulo. A oogênese começa antes do nascimento e se completa a partir da puberdade.

No início da vida fetal, as oogônias proliferam por divisão mitótica e, antes do nascimento, crescem em volume, transformando-se em **oócitos primários**. Durante a vida fetal, a superfície do ovário é recoberta por um epitélio germinativo. À medida que o feto se desenvolve, células desse epitélio se diferenciam em **oócitos primários** ou óvulos primordiais e migram para a substância do córtex ovariano, carregando consigo uma camada de células epitelióides que contêm grânulos. O óvulo circundado por uma única camada de células epitelióides granulosas é chamado de **folículo primordial**.

O folículo primordial é o conjunto formado por um óvulo, circundado por uma camada de células epitelióides granulosas.

Assim, a primeira divisão meiótica do oócito primário começa antes do nascimento, mas permanece suspensa por

muitos anos, só se completando na puberdade, sob a estimulação dos hormônios gonadotróficos (FSH e LH). Esse estado latente de anos em que o oócito se mantém se deve a um **fator inibidor de maturação do oócito** produzido no próprio ovário. Acredita-se que a permanência do oócito nessa latência meiótica prolongada possa gerar erros na divisão cromossômica e os defeitos nos genes que são observados com o aumento da idade da gestante.

Os oócitos primários permanecem em estado latente até a puberdade, quando os hormônios gonadotróficos iniciam os ciclos reprodutivos.

Após a sua formação, os óvulos passam a sofrer um processo de degeneração. Devido a este processo, o número de óvulos viáveis vai diminuindo do decorrer da vida fértil feminina. Em função disso, dos aproximadamente 7 milhões de oócitos primários presentes nos ovários na 30ª semana de gestação, a maioria regride, havendo menos de 2 milhões na época do nascimento e apenas 30 a 40 mil na puberdade, dos quais somente cerca de 400 tornam-se oócitos secundários e são expelidos durante a vida reprodutiva feminina.

Nos ovários há cerca de 7 milhões de oócitos primários na 30ª semana de gestação, 2 milhões na época do nascimento e 30 a 40 mil na puberdade.

Na puberdade, pela estimulação do hormônio hipofisário FSH, os ovários entram em atividade e aumentam de tamanho, sendo que na época da primeira menstruação, os ovários se encontram em volume máximo, regredindo com a idade da mulher, como já mencionado, alcançando cerca de um terço do seu volume inicial na menopausa.

Desenvolvimento Pós-natal do Óvulo

Na puberdade, os ovários começam a ser estimulados pelos hormônios gonadotróficos e alguns folículos primários começam a crescer, como mostra a Fig. 21.2. A cada mês, certo número de oócitos entra em divisão meiótica. Este crescimento é o resultado de alterações celulares e do acúmulo de líquido no interior do folículo. As células epitelióides granulosas proliferam e células do estroma ovariano também tomam características epitelióides e se juntam às primeiras, formando o conjunto de células do folículo em crescimento.

À medida que evolui, o folículo vai se pronunciando na superfície do ovário e termina por se romper. Neste momento, um óvulo coberto por uma massa de células granulosas é expelido para dentro da cavidade abdominal, num processo chamado de **ovulação**.

Logo que um folículo se rompe, os outros que também cresciam começam a regredir rapidamente, sem se romper. Em geral, somente um óvulo é expelido para a cavidade ab-

dominal a cada mês, embora, ocasionalmente, um segundo ou mesmo mais óvulos sejam expelidos antes que os folículos remanescentes comecem a regredir, sendo esta a maior causa das gestações múltiplas.

A ovulação é o processo de liberação de um óvulo (óvulo e células granulosas) pelo rompimento de um folículo.

DIVISÃO DOS CROMOSSOMOS NO ÓVULO

Como já mencionado, após passar por várias divisões, uma célula do epitélio germinativo se diferencia em **oócito primário** e migra para a superfície do ovário envolvida por uma camada de células epitelióides granulosas. A primeira divisão meiótica começa na fase fetal, mas é suspensa na prófase, permanecendo assim até a puberdade.

Mensalmente, com a ovulação, o núcleo do oócito primário termina a primeira divisão meiótica. Na meiose, o núcleo do oócito primário divide-se sem haver duplicação dos cromossomos, sendo que os pares de cromossomos se separam, dando lugar a 23 cromossomos desemparelhados que permanecem no óvulo, enquanto os outros 23 são expelidos no chamado **primeiro corpo polar**, e o óvulo é então chamado de **oócito secundário** e tem somente metade dos genes maternos. Porém, a segunda divisão meiótica é logo interrompida, estendendo-se somente até a metáfase. O **corpo polar** é uma célula pequena não-funcionante e que logo degenera. O oócito secundário liberado na ovulação é envolvido pela **zona pelúcida** e por uma camada de células foliculares chamada **coroa radiada**.

No final do crescimento folicular, o núcleo do oócito primário divide-se sem replicação, gerando o oócito secundário, um óvulo com 23 cromossomos.

Se ocorrer a fecundação, a segunda divisão da meiose é completada e a maior parte do citoplasma é novamente mantida em uma célula, o **oócito maduro**. A outra célula, o **segundo corpúsculo polar**, é pequena e também degenera. Tão logo o segundo corpúsculo polar é eliminado, a maturação se completa.

Transporte do Óvulo na Tuba Uterina – Fecundação e Nidação

O rompimento do folículo libera o óvulo no interior da cavidade abdominal, mas este logo é captado pelos movimentos das fímbrias da tuba uterina juntamente com uma corrente líquida. Ele é então impulsionado através da tuba pelo movimento dos cílios do epitélio da tuba. O epitélio da tuba apresenta cavidades em toda sua extensão, que limitam a velocidade de movimentação do óvulo, determinando um período

de três a quatro dias para sua viagem até o útero. Entretanto, a viabilidade do óvulo é curta, devendo sua fertilização ocorrer nas 8 a 24 horas após sua expulsão do ovário. Dessa forma, a fertilização deve ocorrer na porção superior da tuba uterina.

Após a fertilização, o zigoto sofre uma série de divisões mitóticas, que resultam em várias células menores denominadas blastômeros. Cerca de três dias após a fecundação se forma a **mórula** (semelhante ao fruto da amoreira), que é uma esfera de 12 a 16 blastômeros. Quando a mórula entra no útero, em seu interior forma-se uma cavidade, convertendo-a em um **blastocisto**. Este é formado por uma massa celular interna ou **embrioblasto**, que dará origem ao embrião; a cavidade blastocística ou **blastocèle**; e uma camada externa de células, o **trofoblasto**, que mantém a massa celular interna e limita a cavidade blastocística. No estágio do 5º ao 6º dia ocorre a **nidação**, que é a implantação do blastocisto no epitélio do endométrio e, a partir daí, começa a proliferar rapidamente.

É importante observar que a nidação requer a fase blastocística e a viagem através da tuba deve durar o tempo necessário para que o zigoto se transforme em mórula, permitindo a formação do blastocisto logo ao entrar no útero. Se o tempo gasto nesse trajeto for menor do que o necessário, o zigoto não estará no estágio de mórula quando chegar ao útero, não ocorrendo a nidação nem a gestação. Se o tempo for muito grande, e ele alcançar a fase de blastocisto ainda na tuba, poderá ocorrer uma *gravidez tubária*, devido à possível implantação precoce na tuba.

REGULAÇÃO HORMONAL DAS FUNÇÕES SEXUAIS FEMININAS

O eixo hipotálamo-hipofisial é fundamental para a regulação do ciclo menstrual. O fator hipotalâmico GnRF é liberado de forma periódica e controla a secreção de FSH e LH. A secreção desse fator é controlada por outras regiões cerebrais, sendo estimulada pela noradrenalina e inibida pela serotonina e dopamina. Além disso, a liberação de GnRF sofre ação dos hormônios ovarianos por mecanismo de *feedback* negativo.

Hormônios Gonadotróficos

A adeno-hipófise das meninas não secreta hormônios gonadotróficos até os 10 a 15 anos. A partir dessa idade, começa a secretar as duas gonadotrofinas. No início secreta, principalmente, o hormônio foliculoestimulante (FSH), que inicia a vida sexual na menina em crescimento; mais tarde secreta o hormônio luteinizante (LH), que auxilia no controle do ciclo menstrual.

HORMÔNIO FOLICULOESTIMULANTE

O FSH é a gonadotrofina da primeira fase do ciclo mensal e dá início ao crescimento de alguns folículos primários do ovário todos os meses, que começam a secretar estrogênios,

um dos hormônios sexuais femininos. Isto leva as cavidades foliculares a desenvolverem-se e a crescerem.

HORMÔNIO LUTEINIZANTE

O LH, que é a segunda gonadotrofina do ciclo mensal, aumenta ainda mais a secreção das células foliculares e faz um folículo crescer tão rapidamente que ele termina por se romper, expelindo o óvulo na cavidade abdominal. Simultaneamente, o hormônio luteinizante faz com que as células foliculares individuais aumentem de tamanho, assumindo um aspecto gorduroso, amarelado. Essas células são conhecidas como luteínicas e o seu conjunto forma o **corpo lúteo**, ou **corpo amarelo**.

Hormônios Ovarianos

Há duas classes de hormônios ovarianos: os estrogênios e a progesterona, sendo, por isso, chamados de hormônios femininos. São hormônios esteróides, sendo assim, o processo de síntese desses hormônios depende da disponibilidade de colesterol, que se origina de diversas fontes. Podem provir das lipoproteínas plasmáticas, sendo a principal fonte as lipoproteínas de baixa densidade (as LDL), e das próprias células ovarianas (das gotículas lipídicas citoplasmáticas).

O primeiro passo da síntese é a conversão do colesterol em pregnenolona (esteróide de 21 carbonos, da família das progestinas), pela enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol. Essa clivagem é a etapa limitadora da velocidade da produção dos hormônios, sendo regulada pelo LH. Esta gonadotrofina se liga aos receptores de membrana específicos das células teca e ativa a adenilciclase por meio de uma proteína G, elevando a produção de AMPc. Este aumenta o transporte de colesterol para o local da síntese da pregnenolona.

A partir da pregnenolona, a síntese segue por dois caminhos. Nas células da teca, ocorre a seguinte sequência de síntese: pregnenolona, 17-hidroxi-pregnenolona, androstenediona e testosterona. Estes dois androgênios, androstenediona e testosterona, se difundem através da membrana basal e penetram nas células granulosas, terminando por contribuir para a produção de estradiol e estrona.

Nas células granulosas, a sequência de reações a partir da pregnenolona gera progesterona, androstenediona, testosterona e estrona. A androstenediona e a testosterona, oriundas das células da teca, são convertidas sob a ação do FSH, respectivamente, em estrona e estradiol, sendo que a maior parte da estrona é convertida também em estradiol. Ao final de todo este processo, o estradiol é lançado na corrente sanguínea, acompanhado de resíduos da síntese, principalmente estrona.

ESTROGÊNIOS

É a família de hormônios ovarianos formada por estradiol, estriol e estrona, sendo o estradiol o mais importante, um esteróide de 18 átomos de carbono.

São os hormônios de maior importância na maturação sexual da mulher e na preservação das características físicas femininas, dada a sua multiplicidade de efeitos. Além das suas ações tróficas específicas sobre os órgãos sexuais femininos, induzem a proliferação celular em certos locais do organismo, sendo os responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção de muitos dos caracteres sexuais da mulher. A sua ação na puberdade acarreta muitas alterações no organismo feminino, como o aparecimento dos pêlos pubianos, o alargamento dos quadris, o desenvolvimento das mamas e a proliferação de seus elementos glandulares e levam o tecido adiposo a concentrar-se em áreas como os quadris e as coxas, dando-lhes o arredondamento típico do sexo. Têm também efeitos importantes sobre o endométrio. Assim, os estrôgenios são responsáveis pelos caracteres secundários femininos e preparam a mulher organicamente e psicologicamente para o ato sexual e a fertilização. Há receptores de estrôgenio no cérebro, em regiões do sistema límbico e do hipotálamo, estando sua ativação relacionada com a predisposição para ato sexual, sendo este efeito observado mais facilmente nas outras espécies não-humanas.

O estrogênio, secretado pelas células foliculares, é o hormônio responsável pelos caracteres femininos primários e secundários.

PROGESTERONA

É a outra classe de hormônios ovarianos, que é produzida após a ovulação, pelas células luteínicas, sob a ação do

LH. Tem pouco a ver com o desenvolvimento dos caracteres femininos, estando relacionada, principalmente, com a preparação do útero para a aceitação do óvulo fertilizado e a preparação das mamas para a secreção látea. Em geral, a progesterona aumenta o grau da atividade secretória das glândulas mamárias e, também, das células que revestem a parede uterina. Finalmente, a progesterona inibe as contrações do útero e impede a expulsão do ovo implantado ou do feto em desenvolvimento.

A progesterona, secretada pelas células luteínicas, é o hormônio fundamental para a manutenção da gravidez.

Ciclo Mensal Feminino ou Ciclo Menstrual

O ciclo mensal feminino ou ciclo menstrual é o período que se estende do primeiro dia do fluxo sangüíneo até o primeiro dia do fluxo seguinte. O ciclo menstrual dura, em geral, 28 dias, mas pode ser mais curto (25 ou 26 dias) ou mais longo (31 ou 32 dias). Irregularidades no ciclo menstrual podem, dentro de certos limites, não traduzir comprometimentos da saúde.

Como sabemos, o ciclo menstrual está sob a dependência da hipófise, que influencia a função ovariana através do FSH e do LH. Estes hormônios vão promover todas as mudanças ovarianas necessárias para a produção e liberação dos hormônios ovarianos e a maturação folicular, dando origem a um folículo ovárico vesiculoso e estimulando a ovulação. Sob a ação dos hormônios ovarianos, principalmente a pro-

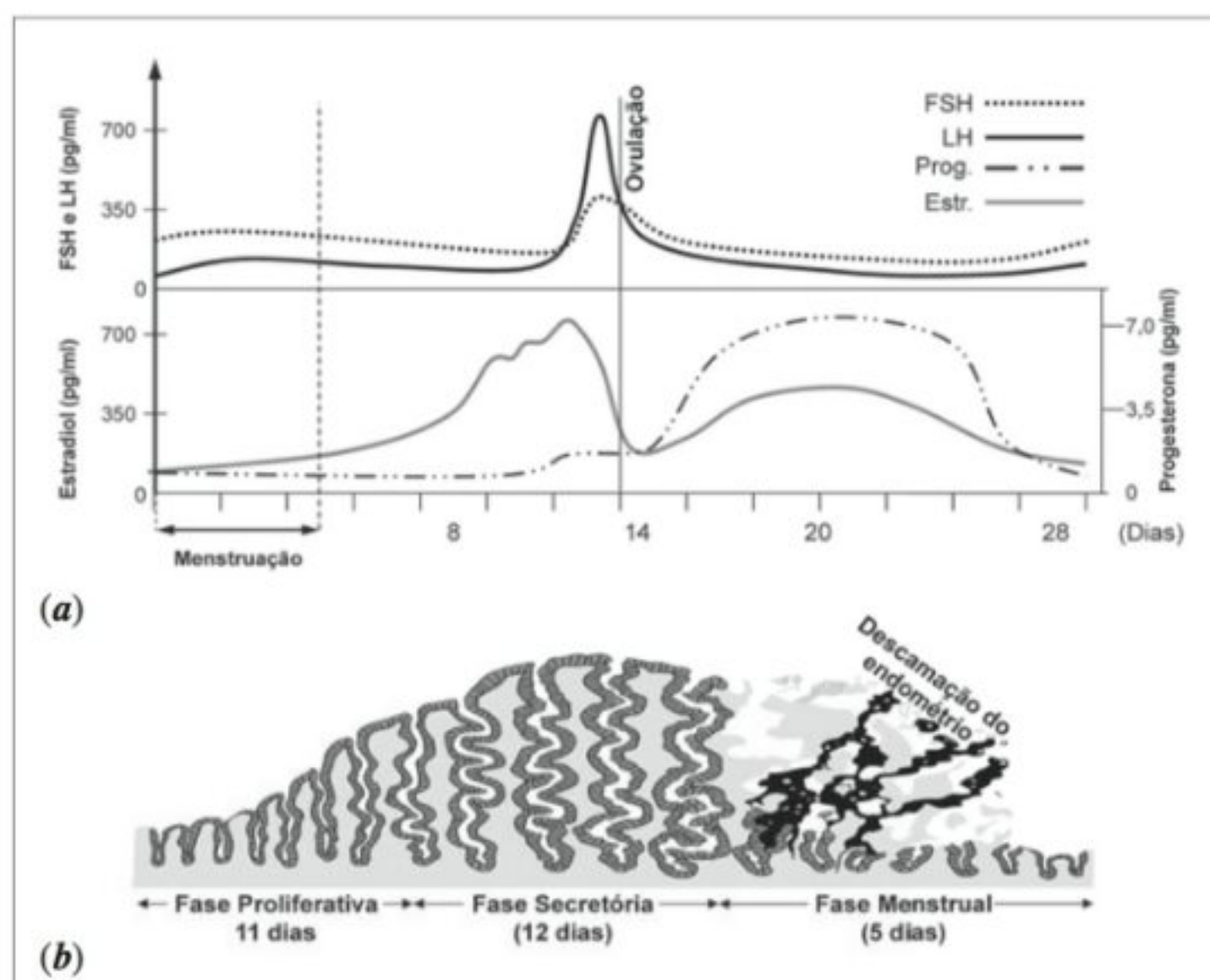


FIG. 21.3 (a) Ciclo ovariano. Representação gráfica das variações das concentrações plasmáticas dos hormônios gonadotróficos e dos hormônios ovarianos, durante um ciclo sexual feminino normal. (b) Ciclo endometrial. Esquema representativo das alterações endometriais durante o ciclo sexual mensal.

gesterona, o útero é então preparado para abrigar o embrião, caso haja fertilização do óvulo durante sua passagem pela tuba uterina.

Por motivos didáticos, o ciclo menstrual pode ser subdividido em dois ciclos: o ciclo ovariano e o ciclo endometrial, separando-se, dessa forma, as mudanças morfofisiológicas mensais ocorridas no ovário e no útero, que são complementares.

CICLO OVARIANO

O ciclo ovariano pode ser dividido em duas fases: a folicular e a luteínica, e começa com a secreção de FSH pela adeno-hipófise (Fig. 21.3a). Este hormônio ativa a proliferação das células foliculares e estimula a produção e liberação de estrogênio por estas células.

Quando os folículos atingem a metade de seu tamanho máximo, a adeno-hipófise passa a secretar o LH. Este hormônio amplia a secreção das células foliculares e acelera o desenvolvimento dos folículos, até que ocorra a ovulação. Então, o folículo rompido se transforma no corpo lúteo e passa a secretar progesterona, além de estrogênios.

Fase Folicular

Esta fase se estende do primeiro ao décimo quarto dia do ciclo mensal feminino. Durante este período, certo número de folículos ovários passa por uma série de mudanças (Fig. 21.3b), enquanto migra para a superfície do ovário. Tais mudanças culminam com a formação do **folículo ovário vesicular** (**folículo de Graaf**).

No início do ciclo, há nos ovários apenas **folículos primários**, que são constituídos por um oócito cercado por uma camada de células achatadas, dispostas em uma única camada e circundadas por uma membrana vítrea, a **zona pelúcida**. Sob a ação do FSH, alguns desses folículos começam a crescer em diferentes velocidades (Fig. 21.2), havendo normalmente um que se antecipa em todas as etapas seguintes. O crescimento do folículo se deve à proliferação das células achatadas, surgindo numerosas camadas celulares, dando formação aos **folículos secundários**. As células granulosas desses folículos adquirem receptores para FSH e começam a produzir estrogênio.

Com o aumento do número de células granulosas, a produção de estrogênio aumenta e intensifica as transformações subseqüentes. As células do estroma começam a se diferenciar em camadas celulares e os folículos tornam-se densos, surgindo uma espécie de cápsula resistente chamada **teca**, onde se desenvolve a circulação sanguínea e linfática, além da inervação. Em seguida, as camadas da teca se expandem, surgindo no interior do folículo uma cavidade, o **antro**, que acumula o **líquido folicular**. Com o aumento do antro, o oócito é empurrado para a periferia do folículo, formando o **folículo ovário vesicular**. Em seguida, a pressão dentro do folículo continua crescendo, até que se torna suficiente para

expulsar o óvulo, ocorrendo a ovulação, que encerra a fase folicular. Logo após o rompimento de um folículo, os outros que também cresciam começam a regredir rapidamente, sem se romper.

Fase Luteínica

Começa imediatamente após a ovulação e se estende até a menstruação. É essencialmente uma fase de preparação para a gravidez, sendo estimulada pelo LH e marcada pela secreção de progesterona.

No ovário, a parede do folículo ovário vesicular rompido colapsa e passa a exibir convoluções, e sob ação do LH, começa o processo de luteinização, que dá formação ao **corpo lúteo** ou **corpo amarelo**. Vasos sanguíneos atravessam as *camadas de células tecais e granulosas em luteinização*, e a *cavidade antral* se enche de sangue. Cessa a proliferação de células granulosas, que hipertrofiam e passam a produzir progesterona (ou luteína), sem parar a produção de estrogênios, mas em quantidade bem reduzida.

A progesterona prepara o útero para receber o óvulo fertilizado e as mamas para a secreção de leite. Esse hormônio torna o endométrio uterino mais espesso ainda, por multiplicação celular, e dilata os capilares sanguíneos, aumentando o suprimento sanguíneo para o endométrio espessado. Além disso, as glândulas uterinas entram em um estado de intensa atividade.

Caso não se instale a gravidez, o corpo lúteo regride por um processo denominado luteólise, e no seu lugar surge um tecido fibroso, não-funcional, chamado de **corpo albicante** (ou albicans).

CICLO ENDOMETRIAL

Está relacionado com o desenvolvimento do endométrio para a fase de **nidação** (ou implantação do embrião) e inclui duas fases: a fase proliferativa e a fase secretória do endométrio (Fig. 21.3b).

Fase Proliferativa

Nesta o estrogênio faz com que o endométrio aumente em espessura, porque as células proliferam até quase o triplo do seu número inicial.

Fase Secretória

Nesta fase, a progesterona, secretada na segunda fase do ciclo ovariano, torna disponível um suprimento adequado de nutrientes para o desenvolvimento do embrião, caso haja fertilização e implantação, provocando: (1) a secreção de líquido nutritivo pelas glândulas do endométrio, importante para sustentar o embrião antes da implantação; (2) um grande acúmulo de gordura e glicogênio nas células endometriais; (3) o aumento do fluxo sanguíneo no endométrio, causando vasodilatação nos vasos locais.

Não havendo fecundação, o corpo lúteo regride, diminuindo gradativamente a produção dos hormônios ovarianos. A queda da taxa desses hormônios diminui a perfusão sangüínea através do endométrio, cessando o fluxo sangüíneo para a superfície do endométrio. Isto provoca a regressão e morte de todas as células que se formaram durante o ciclo endometrial, e o endométrio descama e sangra, formando o mênstruo, que é expelido por contrações intermitentes do útero durante 3-5 dias. O volume sangüíneo eliminado é de 60 a 100 ml, sendo um sangue alcalino e misturado a fragmentos de mucosa e secreções útero-vaginais.

O início do sangramento menstrual marca o início de um novo ciclo mensal. Por mecanismo de *feedback*, a diminuição da taxa de estrogênios no sangue provoca o aumento da secreção do FSH, que inicia um novo ciclo ovariano. As fases pré-menstrual e menstrual são, muitas vezes, acompanhadas por reações orgânicas e comportamentais, que podem ser desagradáveis, tais como: depressão ou excitação psíquica, irritabilidade, distúrbios digestivos e dismenorréia (cólica menstrual). Grandes transtornos durante a menstruação podem indicar disfunção ovariana.

Regulação Hormonal Pós-fecundação

Com a fecundação, o óvulo passa por um processo de multiplicação celular, que dá origem às células coriônicas, que produzem e liberam um hormônio especial, a **gonadotrofina coriônica β** (β -HCG), que estimula o corpo lúteo a manter a secreção de estrogênios e progesterona durante a gravidez. O endométrio, já preparado, acolhe o embrião. Posteriormente, com a formação da placenta, algumas de suas células passam a produzir e secretar a β -HCG. Pelo seu efeito sobre a liberação dos hormônios ovarianos, a β -HCG inibe o ciclo ovariano, que fica suspenso por todo o período gestacional, não ocorrendo menstruação.

A β -HCG é um hormônio secretado, a princípio, pelas células coriônicas e, posteriormente, por células placentárias, o qual estimula o corpo lúteo a continuar secretando estrogênios e progesterona durante a gestação.

PERÍODOS FECUNDOS, ESTERILIDADE E MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS

Depois do rompimento do folículo, o óvulo tem vida breve, com um período de viabilidade de até 24 horas. Os espermatozoides, por sua vez, mergulhados no aparelho genital feminino, vivem por 30 a 40 horas. Portanto, para que ocorra a fecundação, é necessário que o ato sexual tenha lugar num prazo de um dia em torno do dia da ovulação, ou seja, um dia antes, um dia depois ou no próprio dia da ovulação. Assim, em cada ciclo mensal, são muito poucos os dias fecundos de uma mulher, sendo porém difícil a sua determinação.

Estudos estatísticos comprovam que a ovulação tende a ocorrer no meio do ciclo mensal. Se o ciclo é regular, de 26, 28 ou 30 dias, a ovulação deve ocorrer entre o décimo quarto e o décimo sexto dia antes da menstruação seguinte. Um evento que muitas vezes é utilizado para determinar o período fértil de uma mulher é a variação da temperatura corporal interna em função do ciclo mensal. O estrogênio tende a abaixar a temperatura, enquanto a progesterona tende a aumentar. No fim da menstruação, a temperatura interna é de 36,9°C, e se mantém neste valor até o décimo primeiro ou décimo segundo dia do ciclo. Depois, a temperatura desce para 36,7°C por dois ou três dias, subindo para 37,1° a 37,3°C no décimo quarto ou no décimo quinto dia, oscilando depois entre 37 e 37,3°C até o dia da menstruação. O momento da elevação térmica estaria anunciando a ovulação.

Esterilidade

Tanto no homem como na mulher, a maioria dos casos de esterilidade resulta de infecções prévias. Um processo infeccioso pode obstruir as tubas uterinas ou até danificar os ovários. Porém, a esterilidade também pode resultar de uma insuficiência congênita dos ovários, que impede o desenvolvimento dos óvulos e a ovulação, ou devido a uma cápsula ovariana excessivamente espessa. Também pode ser por anormalidades congênitas, bem como por insuficiência dos hormônios gonadotróficos.

A Pílula Anticoncepcional e o Dispositivo Intra-uterino

Tanto o estrogênio como a progesterona, quando administrados em doses suficientes, suprimem a liberação de FSH e LH por mecanismo de *feedback*, inibindo a ovulação e evitando, assim, a concepção.

Há décadas que as pílulas à base de hormônios sintéticos (estrogênios, progesteronas ou uma combinação desses dois) são usadas como método contraceptivo, seguindo protocolos posológicos que não afetam o ciclo menstrual, pois o uso inadequado desses hormônios (grandes doses, por exemplo) pode causar efeitos colaterais muito negativos ao organismo. Mesmo em doses adequadas, a maioria das pílulas hormonais pode gerar efeitos indesejáveis.

Hoje existe uma variedade de protocolos de administração de contraceptivos de base hormonal, como por exemplo: as pílulas monofásicas, as multifásicas, as de baixa dosagem ou minipílulas, as pílulas pós-coito ou do dia seguinte, os injetáveis e o implante hormonal.

As **pílulas monofásicas** têm a mesma dosagem de estrogênio e progesterona, sendo de administração diária, iniciando no quinto dia da menstruação. Nas **pílulas multifásicas**, a dosagem diária varia conforme a fase do ciclo, sendo a ordem de administração temporalmente orientada. As **pílulas de**

baixa dosagem ou minipílulas contêm normalmente apenas um hormônio (em geral, progesterona) em muito baixa dosagem, e, por isto, produzem menos efeitos colaterais.

A **pílula pós-coito** ou **pílula do dia seguinte** é um recurso anticonceptivo oral de emergência, devendo ser tomada até 72 horas após o ato sexual. São pílulas compostas por um tipo de progesterona, cuja ação se deve à inibição dos três fenômenos que podem ocorrer imediatamente após o ato sexual: a ovulação, a fertilização e a implantação do blastocisto. Não são pílulas abortivas e não causam aborto em caso de gravidez já estabelecida. Têm diversos efeitos colaterais negativos e, por isto, não devem ser usadas com frequência.

A base dos **anticoncepcionais hormonais injetáveis** é a progesterona, combinada ou não com estrogênios, para administração intramuscular. O produto é preparado para ser liberado no plasma lentamente. O efeito anticonceptivo do produto à base de progesterona pura é garantido por 1 ou 3 meses, e o combinado (estrogênio e progesterona) é de 1 mês.

O **implante hormonal** é um microbastão à base de progesterona sintética, para implantação no antebraço, tendo efeito garantido por cerca de três anos.

Um método contraceptivo diferente dos anteriores, porque não é hormonal, consiste num pequeno *dispositivo intra-uterino* (DIU) que é inserido na cavidade uterina. A sua presença no útero impede a implantação do óvulo fertilizado no endométrio. É um dispositivo que precisa ser substituído anualmente. Os problemas mais frequentes causados pelo uso do DIU são a possibilidade de expulsão do dispositivo, dismenorréia e aumento do risco de infecção.

RESPOSTAS GENITAIS À ESTIMULAÇÃO SEXUAL

Estudos usando técnicas de análise de imagem têm mostrado que o fenômeno do orgasmo feminino está associado a uma intrincada rede de neurônios que liga o córtex a várias áreas subcorticais, estendendo-se até segmentos baixos da medula espinhal, onde se encontram os núcleos parassimpáticos.

O início da excitação sexual feminina se dá com a ereção do clitóris, que acompanha a intumescência progressiva da área ao redor da vagina, no nível dos lábios menores. Essa região é ricamente vascularizada e o sangue pode ser represado por descargas parassimpáticas, causando vasocongestão (acúmulo de sangue). O clitóris é formado por massas de tecido erétil que são similares às do pênis no homem. O aprisionamento do sangue nesse tecido causa a sua ereção.

Tanto a excitação psíquica como a estimulação das áreas genitais gera respostas parassimpáticas a partir da medula espinhal, que se propagam para a genitália, causando vasocongestão no nível dos lábios menores e a ereção do clitóris. Esta ereção diminui com o prolongamento da estimulação genital, terminando por se retrair por ação muscular.

Essas alterações sexuais perceptíveis ocorrem em estruturas do pudendo e no terço inferior da vagina, onde se forma a “plataforma orgásmica”, que é o espessamento causado pela vasoconstricção parassimpática. A plataforma orgásmica contribui para aumentar a sensibilidade sexual durante o coito, já que faz compressão sobre o pênis. Pela vasocongestão, a vagina pode aumentar em até 3 cm e o útero se eleva, alongando a vagina, regredindo 5 a 10 minutos após o orgasmo, levando maior tempo quando este não ocorre.

Além da ereção, os impulsos parassimpáticos estimulam as glândulas vestibulares maiores e as pequenas glândulas mucosas espalhadas pela vagina (glândulas vestibulares menores), que secretam então grande quantidade de muco. Este é importante para a lubrificação, pois facilita os movimentos do pênis na vagina. A lubrificação vaginal pode iniciar-se 10 a 30 segundos após o início da estimulação.

VIDA REPRODUTIVA E MENOPAUSA

Antes da puberdade, a adeno-hipófise é incapaz de secretar qualquer tipo de hormônio gonadotrófico e a vida reprodutiva feminina começa com a secreção do FSH. O início dos ciclos menstruais é marcado pela primeira menstruação, normalmente em torno dos 12 anos de idade, podendo ser antecipado ou retardado por fatores climáticos, nutricionais, orgânicos, emocionais, de saúde, tipo de vida etc. Em geral, nos países de clima quente a puberdade é precoce em relação aos países frios. Na África, é comum o fato de as meninas menstruarem pela primeira vez em torno dos 9 anos; já na França, que é um país de clima mais frio, a média é de 13 anos.

Em média, a vida reprodutiva da mulher dura aproximadamente 30 anos; após esse período, os ovários deixam de funcionar, uma vez que parte dos folículos primários amadureceu e rompeu-se e a outra involuiu. Portanto, cessam também os ciclos menstruais, porque os ovários não dispõem mais de células foliculares para secretar estrogênio e progesterona, embora a hipófise continue a secretar o FSH pelo resto da vida. Essa interrupção dos ciclos menstruais ocorre, em média, por volta dos 55 anos, e é chamada de menopausa.

Normalmente, a menopausa é precedida por um período (de extensão muito variada) em que os ovários entram em um processo gradual de diminuição funcional. Muitas vezes, neste período, que é chamado de pré-menopausa, a mulher começa a se queixar de sintomas desagradáveis, que aumentam gradativamente com a diminuição da produção dos hormônios ovarianos. Dentre estes sintomas podem ser incluídos o fogacho (sensação de calor intensa, especialmente na parte superior do tronco: colo, pescoço e face); sensação de cansaço e desânimo; episódios de irritação, ansiedade ou de depressão, algum nível de prejuízo de memória etc.

Fisiologia Genital Masculina

A função reprodutiva do homem começa com a puberdade e finda com o advento da andropausa. Na puberdade, os hormônios gonadotróficos passam a ser liberados pela hipófise, dando início à secreção de testosterona e preparando o organismo masculino para a **espermato gênese**, que é o processo de produção dos gametas masculinos, os espermatozoides, além de gerar inúmeras mudanças comportamentais. Como o aparelho genital feminino, o masculino também é constituído pela genitália interna (testículos, epidídimo, ducto deferente, próstata, uretra) e genitália externa (pênis e bolsa escrotal).

Inicialmente, este capítulo tratará da descrição sucinta da anatomia funcional dos órgãos genitais masculinos para, depois, discutir o processo de espermato gênese e diversos aspectos da fisiologia sexual masculina.

ANATOMIA FUNCIONAL DOS ÓRGÃOS SEXUAIS MASCULINOS

Os principais órgãos masculinos para a reprodução são os testículos, o epidídimo, os ductos deferentes, as glândulas seminais, a próstata e o pênis. A Fig. 22.1 mostra um corte sagital da pelve, assinalando esses órgãos.

Testículos

Os testículos são as gônadas masculinas, onde é produzida a testosterona, o hormônio sexual masculino, e são formados os espermatozoides. São em número de dois e ficam alojados no **saco** ou **bolsa escrotal** ou **escroto**.

Os testículos, assim como os ovários femininos, se formam no interior do abdome, durante a primeira fase embrionária, mas migram para a bolsa escrotal na fase fetal, ao final da gestação. Essa migração ocorre através do canal inguinal.

O testículo é formado por cerca de 900 tubos enovelados, chamados de **túbulos seminíferos**. Nas paredes desses ductos se encontram três tipos importantes de células: as **espermato gônias**, que são as células germinativas com o potencial de se diferenciarem em espermatozoides; as **células de Sertoli** (ou de sustentação); e as **células de Leydig** (ou intersticiais). Estas últimas são as células produtoras de testosterona.

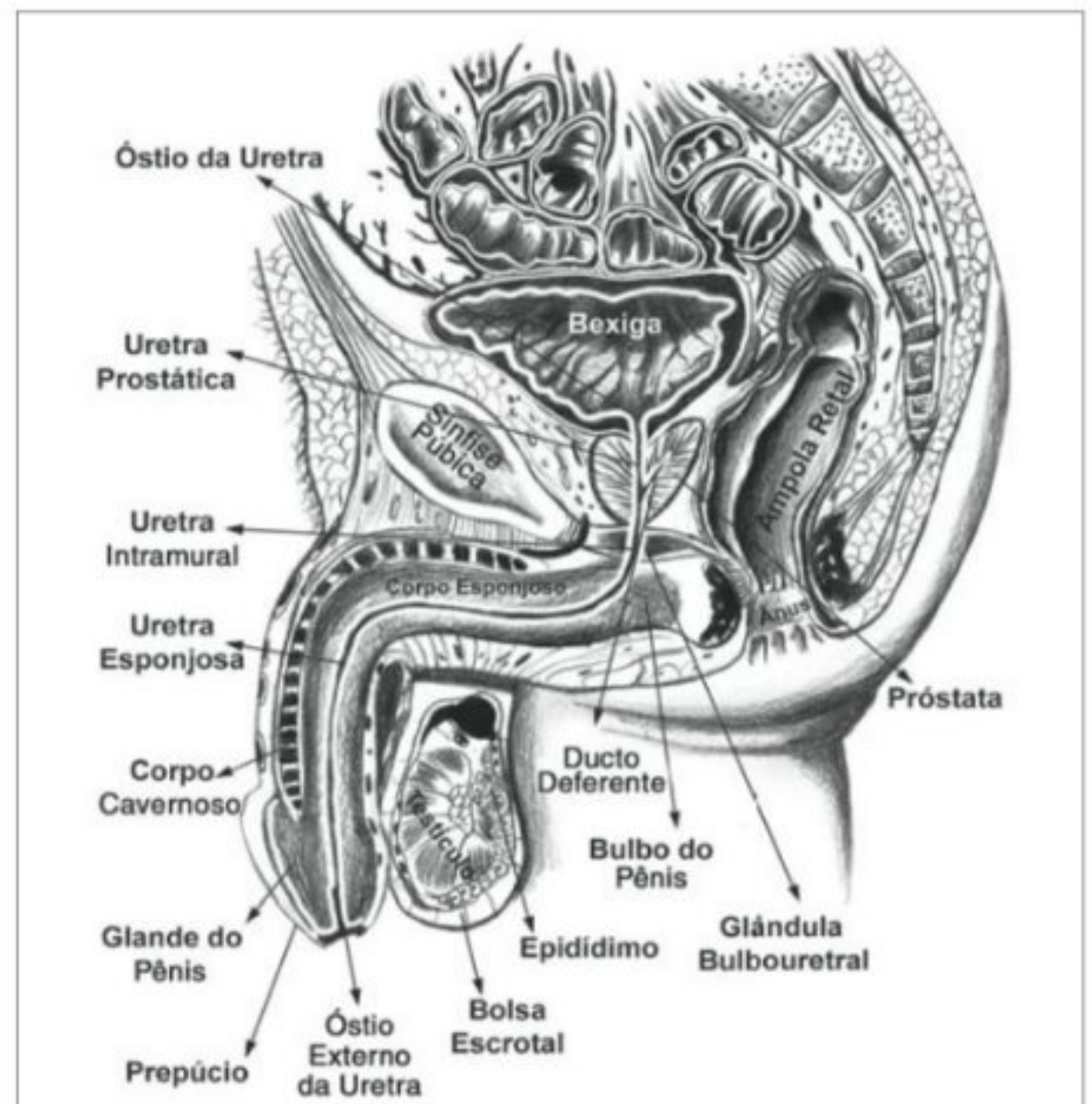


FIG. 22.1 Sistema reprodutor masculino.

A espermato gênese é o processo de formação dos espermatozoides e dura cerca de 70 dias, sendo dependente da temperatura nos túbulos seminíferos. Por isso, a bolsa escrotal tem uma *função termorreguladora*, pois aproxima ou afasta os testículos do corpo, mantendo-os de 1 a 3°C abaixo da temperatura corporal (36,6°C). A temperatura interna do corpo não é favorável para a formação dos espermatozoides. A movimentação da bolsa escrotal se deve à musculatura lisa das suas paredes, que responde reflexamente a variações da temperatura ambiental e corporal.

Epidídimo

É um sistema de tubos enovelados, contínuos aos testículos, onde os espermatozoides são armazenados para maturação.

Ducto Deferente

São dois tubos que começam nos epidídimos, circundam a bexiga urinária e desembocam no *ducto ejaculatório* (Fig. 22.1). Conduzem o espermatozoide dos epidídimos até o ducto ejaculatório, que termina na uretra. A parte superior do ducto deferente é dilatada, formando a ampola do ducto deferente, onde fica armazenada certa quantidade adicional de espermatozoide antes da ejaculação.

Próstata

É uma grande massa glandular (exócrina) localizada abaixo da bexiga urinária, que circunda a uretra, no ponto em que sai do colo da bexiga. Durante o ato sexual, a próstata secreta para a uretra o líquido prostático, um líquido fluido, leitoso e alcalino. Essa alcalinidade é importante para a viabilidade dos espermatozoides no seu caminho através do ambiente ácido vaginal.

Glândulas Bulbouretrais ou de Cowper

São duas glândulas mucosas localizadas abaixo da próstata, na raiz do pênis, que secretam muco para dentro da uretra. A função dessa secreção é a limpeza da uretra e a sua lubrificação para o trânsito dos espermatozoides, além da lubrificação durante todo ato sexual.

Glândulas Seminais

São duas glândulas adjacentes aos *ductos ejaculatórios*, para onde elas liberam um muco contendo grande quantidade de nutrientes, bem como prostaglandinas e fibrinogênio. Parte do conteúdo do líquido seminal constitui a **reserva nutritiva** para os espermatozoides durante o seu trajeto até o local da fertilização, tendo na sua composição *frutose, fosfatos, nitrogênio não-protético, cloretos e colina*. As **prostaglandinas** auxiliam a fertilização de duas maneiras: (a) tornando o muco do colo do útero mais adequado à penetração dos espermatozoides no útero; (b) causando contrações peristálticas inversas no útero e nas tubas uterinas, ajudando o movimento no sentido do ovário. Em 5 minutos alguns espermatozoides atingem a extremidade superior da tuba.

O composto formado pelos líquidos procedentes do ducto deferente (que contém os espermatozoides), das glândulas seminais, da próstata e das glândulas mucosas, especialmente as bulbouretrais, é chamado de **sêmen**.

O sêmen é composto pelos líquidos seminal, prostático e do ducto deferente.

Uretra

É um órgão que faz parte do sistema geniturinário masculino, sendo um canal que conduz a urina através do pênis,

desde a sua eliminação pela bexiga, mas funciona como condutor do sêmen durante a ejaculação. Apresenta três partes: a prostática, que passa por dentro da próstata, a intramural e a esponjosa.

A **uretra prostática** é a porção que passa por dentro da próstata imediatamente abaixo da bexiga, onde as glândulas seminais e os ductos deferentes lançam seus conteúdos. A **parte intramural** é rodeada pelo diafragma urogenital, com uma densa camada de músculo. Lateralmente a essa porção uretral estão as glândulas bulbouretrais ou de Cowper, uma de cada lado. Nesta porção fica o esfíncter externo da uretra. Com a ereção, o músculo esfíncter da bexiga se contrai, evitando que a urina entre na uretra e se misture ao sêmen. Os espermatozoides não ejaculados são reabsorvidos pelo corpo dentro de algum tempo. A **parte esponjosa** é a mais longa e segue centralmente desde a saída da próstata até a extremidade do pênis. É envolvida pelo corpo esponjoso do pênis, dilatando-se para formar a fossa navicular e termina no orifício da glândula do pênis. Esta parte recebe a secreção das glândulas bulbouretrais e contém pequenas glândulas mucosas, as glândulas uretrais (de Littré).

Pênis

É o órgão sexual masculino externo. A Fig. 22.2 apresenta um corte transversal do pênis, destacando seu tecido erétil.

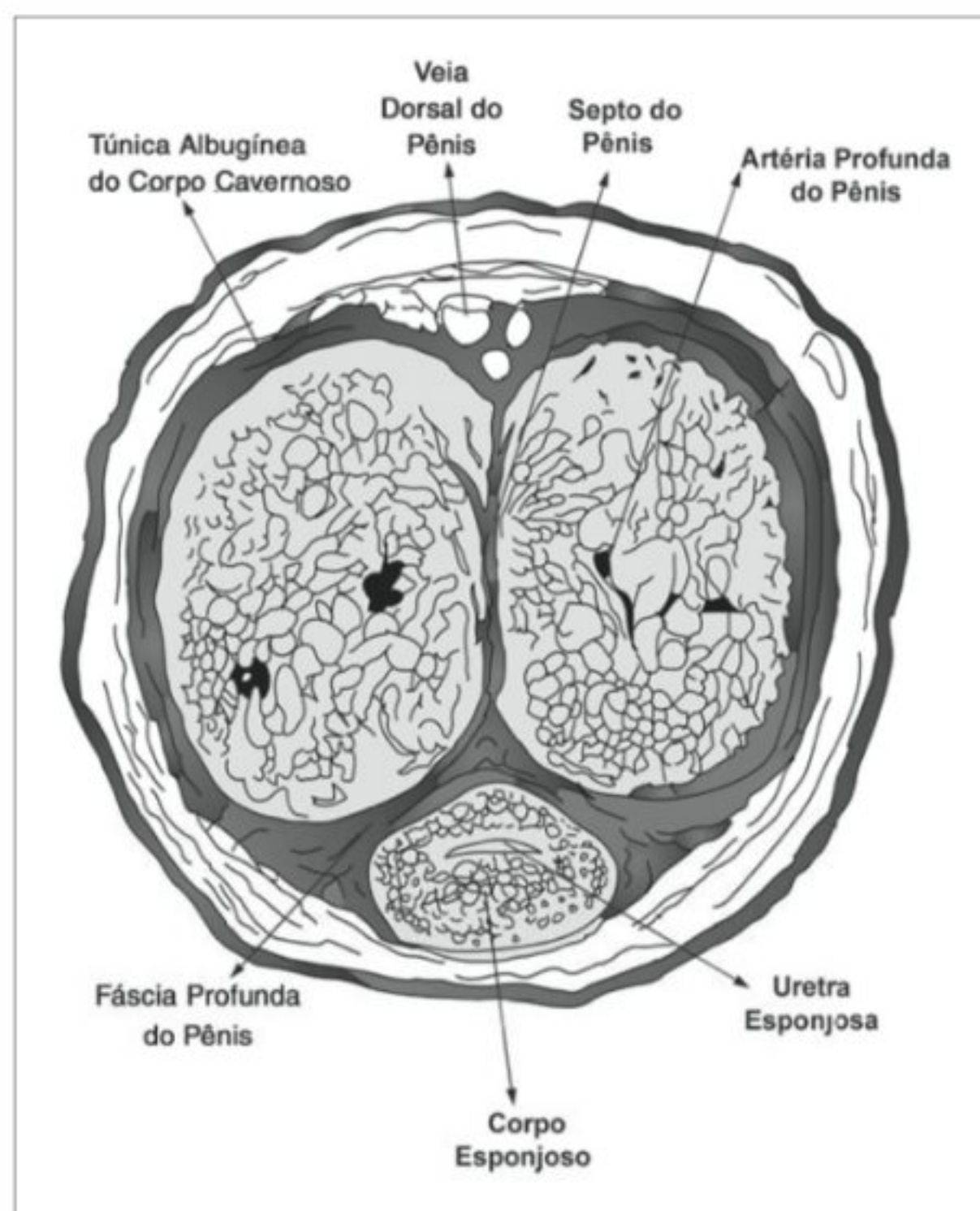


FIG. 22.2 Corte transversal do pênis, mostrando o tecido erétil: corpos cavernosos e corpo esponjoso.

Este tecido é formado por dois corpos cavernosos e um corpo esponjoso. O **corpo esponjoso** é formado por vasos em sinusóides, constituindo milhares de espaços semelhantes a cavernas, por onde circula sangue. A ereção do pênis resulta da retenção do sangue nesses espaços, devido à regulação parassimpática da circulação sanguínea através dos corpos cavernosos. O corpo esponjoso é um tecido bastante elástico, semelhante a uma esponja, que circunda a uretra, ao longo de todo o pênis, e que se interpõe entre esta e os corpos cavernosos. Sua função é evitar o colapamento da uretra pelo enchimento dos corpos cavernosos durante a ereção do pênis, preservando a via ejaculatória.

Na extremidade do pênis existe a **glândula**, que é formada, em sua maior parte, por uma extremidade dilatada do corpo esponjoso. Essa parte do pênis é muito sensível e é a origem da maior parte das sensações sexuais.

O **prepúcio** é a pele que cobre parcial ou totalmente a glândula. Um prepúcio de abertura muito estreita, que não permite a exposição da glândula, caracteriza a **fimose**. Normalmente, por dentro do prepúcio ocorre liberação do **esmegma**, que é uma secreção sebácea espessa e esbranquiçada, que consiste principalmente em células epiteliais descamadas que se acumulam debaixo do prepúcio. Esta secreção é propícia à colonização bacteriana e exige hábitos de higiene que incluam a limpeza do espaço intraprepucial, para prevenir infecções.

ESPERMATOGÊNESE

O espermatozóide (Fig. 22.3) é uma célula que apresenta uma região alargada, a **cabeça**, e um longo filamento que promove a sua movimentação, a **cauda**. Na cabeça se encontra o núcleo da célula circundado por uma camada estreita de citoplasma. Ocupando a maior parte (2/3) da região anterior da cabeça se encontra o **acrossoma**, que contém muitas enzimas semelhantes às encontradas nos lisossomos de outras células, sendo a principal delas a **hialuronidase**, enzima capaz de digerir os filamentos de proteoglicanas, e uma **enzima proteolítica**, semelhante à tripsina pancreática, que digere proteínas. A hialuronidase acrossômica promove a digestão da membrana do óvulo, permitindo a penetração de um espermatozóide em seu interior.

Os testículos permanecem praticamente inativos durante a infância. Na puberdade, sob a ação dos hormônios gonadotróficos (FSH e o LH), eles entram em atividade. O FSH atua sobre o epitélio dos túbulos seminíferos, dando início à espermatogênese, enquanto o LH ativa as **células de Leydig**, também nos túbulos seminíferos, levando-as a secretar **testosterona**.

Sob a ação dos hormônios gonadotróficos, FSH e LH, os testículos entram em atividade na puberdade.

A Fig. 22.4 mostra uma representação esquemática do epitélio seminífero e de alguns passos da espermatogênese. As

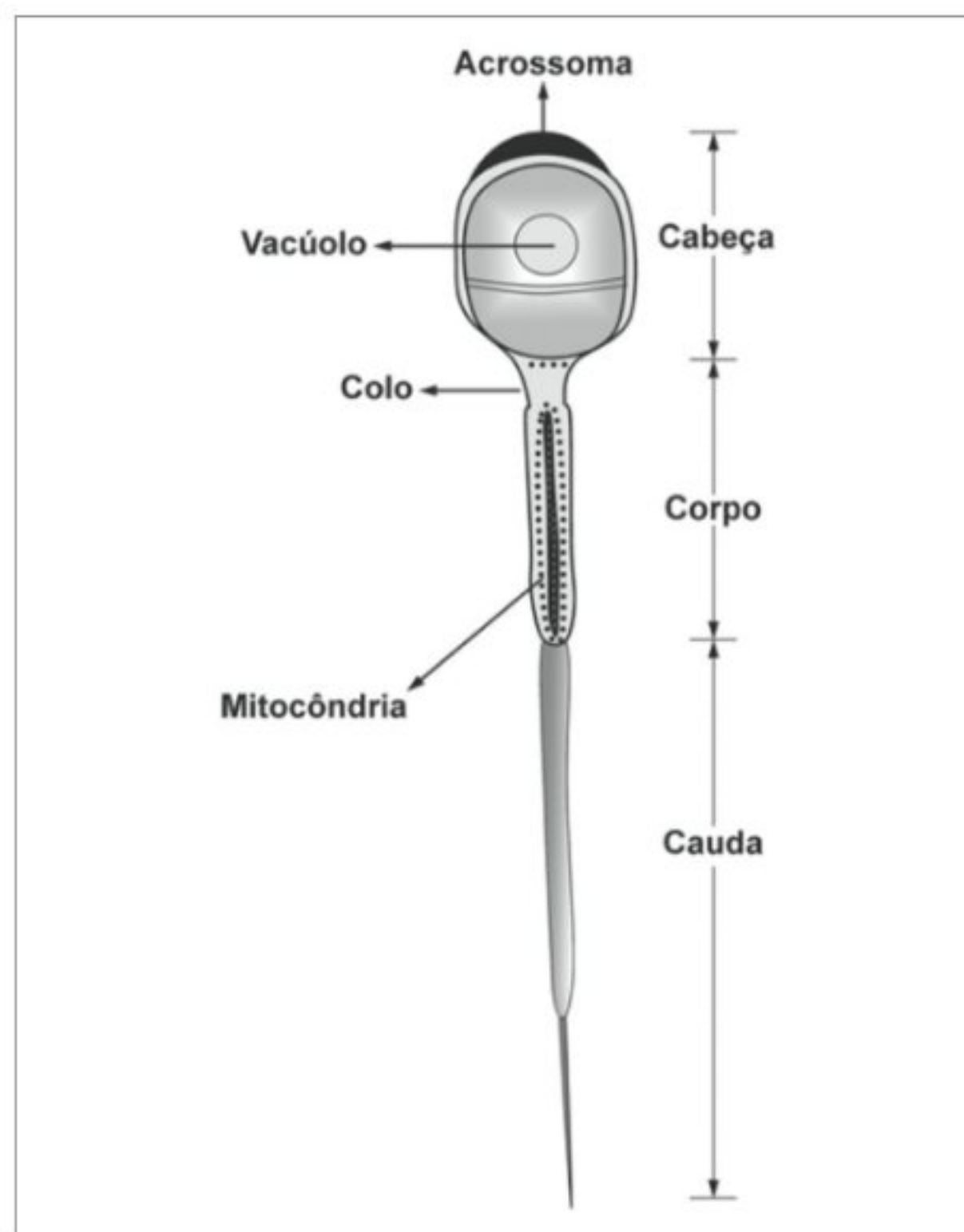


FIG. 22.3 Morfologia do espermatozóide. O acrossoma contém a enzima hialuronidase, que promove a digestão da membrana do óvulo, permitindo a penetração de um espermatozóide em seu interior.

espermátogônias são as células de linhagem germinativa, que iniciam o processo de diferenciação celular da espermatogônia para a produção de espermatozóide. As **células de Sertoli** têm um papel importante nesse processo, já que funcionam na sustentação e nutrição das células em mutação, durante todas as fases da espermatogênese, que são as seguintes:

1. As **espermátogônias**, localizadas próximo à parede do túbulo seminífero, se dividem por mitose, dando origem aos **espermátócitos de primeira ordem** (ou primários);
2. Os espermátócitos de primeira ordem (número diplóide de cromossomos) se dividem por meiose em dois **espermátócitos de segunda ordem** (ou secundários), com número haplóide de cromossomos;
3. Cada espermátócito de segunda ordem se divide, dando origem a duas **espermátides**;
4. As espermátides, que são haplóides, sofrem citomorfose até transformarem-se em espermatozóides.

A última fase da espermatogênese é chamada de **espermio-gênese**, que é processo de transformação da espermátide em espermatozóide, na qual ocorre apenas uma citomorfose, isto é, mudança na forma da célula, sem haver divisão celular.

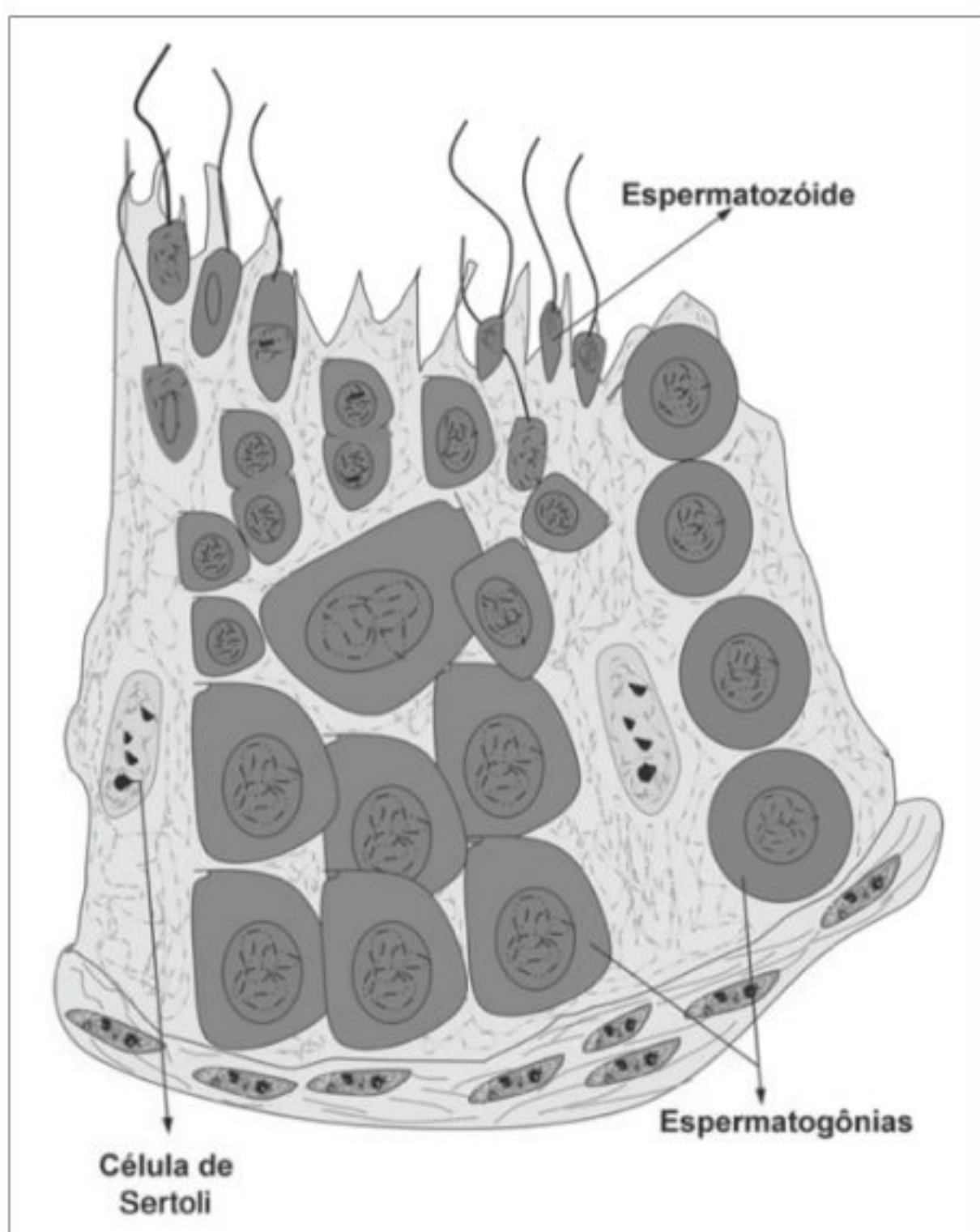


FIG. 22.4 Produção de espermatozoides pelo epitélio germinativo. As espermátogônias localizadas próximo à parede do túbulo seminífero se dividem por mitose, dando origem aos espermátócitos de primeira ordem (ou primários). Estes se dividem por meiose em dois espermátócitos de segunda ordem (ou secundários) e cada um destes dá origem a duas espermátides, que se transformam em espermatozoides por citomorfose.

As células de Leydig produzem testosterona, as espermátogônias dão origem aos espermatozoides e as células de Sertoli sustentam as células e fornecem nutrientes durante toda a espermatogênese.

Fertilidade Masculina

A infertilidade masculina pode ter diversas causas, dentre elas se incluem: temperatura peritesticular inadequada, distúrbios hormonais, traumas, infecções, distúrbio circulatório, tal como a varicocele (varizes testiculares).

A **temperatura peritesticular** é um parâmetro vital para a espermatogênese. A elevação da temperatura em torno dos testículos acima de 36,6°C inibe este processo, e, se for mantida por muito tempo, pode provocar a degeneração das espermátogônias. No **criptorquismo** a esterilidade se deve a este fator, em função da permanência dos testículos no abdome, por falha no processo de migração dos mesmos para a bolsa escrotal, durante a última fase gestacional.

As situações citadas podem causar danos de intensidades variadas no epitélio tubular seminífero, comprometendo a

espermatogênese. A seguir são apresentados alguns dos fatores relacionados com o sêmen que são determinantes na fertilidade.

NÚMERO DE ESPERMATOZÓIDES INSUFICIENTE

A média normal de espermatozoides é de 400 milhões por ejaculado; um número abaixo de 20 milhões determina esterilidade.

MORFOLOGIA DO ESPERMATOZÓIDE

Em geral, há certo número de espermatozoides com alterações morfológicas (p. ex., duas caudas, duas cabeças, cauda curta etc.). Porém, um número muito grande de espermatozoides com morfologia anormal determina esterilidade.

ENZIMAS SECRETADAS PELO ESPERMATOZÓIDE

Deficiência da enzima do capuz acrossômico (Fig. 22.3) leva à incapacidade na abertura da membrana do óvulo e penetração do espermatozoide no mesmo para a fertilização.

TESTOSTERONA

Os testículos secretam uma família de hormônios que são globalmente chamados de andrógenos (ou androgênios), que inclui: a **testosterona**, que é o mais importante deles por compor a maior fração da secreção testicular; e, em muito menores taxas do que a primeira, a **diidrotestosterona** e a **androsterediona**.

A testosterona é responsável pelas características peculiares do corpo masculino, além de ser imprescindível para a espermatogênese.

Antes do nascimento do feto, os testículos são estimulados pela gonadotrofina coriônica da placenta a produzir quantidades moderadas de testosterona. Após o nascimento ainda há produção durante uma ou duas semanas. Na infância praticamente nenhuma testosterona é produzida, até a puberdade. O efeito deste hormônio na fase fetal está relacionado com a formação dos órgãos genitais masculinos e a descida dos testículos até a bolsa escrotal.

Normalmente, os testículos não produzem testosterona durante a infância.

Efeitos da Testosterona

A testosterona tem uma série de efeitos sobre o organismo masculino, tanto sobre os caracteres primários (órgãos genitais) quanto os secundários (características masculinas

secundárias). A ação da testosterona produzida durante a fase embrionária e fetal é responsável pela formação da genitália masculina, estimulando a diferenciação dos órgãos externos e internos. Na puberdade, a testosterona promove as mudanças que levam ao desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, sendo responsável: (1) pela distribuição dos pêlos característica do sexo masculino e as alterações cutâneas; (2) pela mudança do timbre da voz; (3) pelo crescimento corporal típico da puberdade; (4) pela remodelagem corporal e determinação das formas masculinas.

Sob o efeito da testosterona, a laringe do púbere sofre espessamento e a voz muda de tonalidade, tornando-se mais grave. Ocorrem mudanças cutâneas importantes, envolvidas com o aumento no número e espessamento dos pêlos, que, muitas vezes, levam ao desenvolvimento de acne. O crescimento corporal acelera muito, resultando da ação conjunta da testosterona com o GH e os hormônios tireoidianos. A associação dos dois primeiros acelera o crescimento das partes cartilaginosas dos ossos e de outros tecidos e órgãos. A associação da testosterona com T3 e T4 aumenta o metabolismo basal e a produção de hemácias, dando suporte para os processos de distribuição da gordura e o desenvolvimento muscular. Pelo aumento da fixação do Ca^{++} na matriz óssea, a testosterona promove a remodelagem e o fechamento do crescimento dos ossos.

FISIOLOGIA DA RESPOSTA SEXUAL MASCULINA

Estímulos Neurais

A fonte mais importante de impulsos para o início do ato sexual é a glândula peniana, pois contém um sistema de receptores altamente organizado, que transmite ao SNC a sensação específica chamada sensação sexual. Esses impulsos se propagam pelas fibras do **nervo pudendo** do **plexo sacral**, atingindo a medula sacral pelas raízes posteriores. Na medula, os impulsos ativam sinapses nos níveis sacral e lombar, ao mesmo tempo que sobem até o cérebro, para então excitarem diversas áreas do córtex. Essas sinapses medulares desencadeiam os vários reflexos sexuais, desde a ereção peniana e as secreções lubrificantes até a ejaculação.

Impulsos gerados em áreas adjacentes do pênis, tais como áreas do epitélio da bolsa escrotal, região perineal e anal, também contribuem significativamente para a estimulação sexual. As sensações também podem ter origem interna, em áreas sensíveis da uretra, da bexiga, da próstata etc. Um dos fatores que contribuem muito para o clímax do ato sexual é o preenchimento da uretra por suas secreções. Como resultado dessa sensibilidade, um estado de desejo sexual aumentado é observado em resposta a processos inflamatórios ou infecciosos da bexiga ou da uretra, pela intensa secreção mucosa causada por tais processos.

Por outro lado, os fatores psíquicos desempenham importante papel no ato sexual, podendo iniciá-lo ou inibi-lo. Os estímulos psíquicos adequados podem aumentar ou diminuir apreciavelmente o desejo e a estimulação sexual. Entretanto, é reconhecido que esses estímulos não são essenciais para o desempenho sexual, pois a ereção e a ejaculação resultam de mecanismos reflexos que resultam da integração sacrolombar da medula espinhal. Esses mecanismos podem ser desencadeados por estímulos psíquicos ou pela estimulação sexual real.

Fases do Ato Sexual Masculino

O ato sexual envolve fases bem distintas, interdependentes e seqüenciadas, são elas: a ereção, a lubrificação e a ejaculação.

EREÇÃO

É o evento que marca o processo de excitação masculina. A estimulação sexual efetiva provoca descargas parassimpáticas que provocam uma série de reações vasculares sangüíneas relacionadas com a ereção. Esta cadeia de reações é hormônio-dependente, pois necessita da presença da testosterona.

A flacidez basal do pênis é mantida pela inervação simpática, resultando da contração da musculatura lisa perivascular das arteríolas que suprem de sangue os corpos cavernosos. Essa contração limita a entrada do sangue nesses corpos, que naturalmente escoam pelas veias.

A inervação simpática mantém a flacidez peniana pela contração da musculatura lisa das arteríolas que drenam os seios cavernosos.

O centro medular do reflexo da ereção está no nível da cadeia parassimpática sacral (S2, S3 e S4). Pela **ação parassimpática** sacral, as arteríolas penianas dilatam e simultaneamente as vênulas contraem, facilitando o aumento do fluxo sangüíneo através do pênis. O sangue é então represado nos corpos cavernosos, gerando uma alta pressão nesse tecido erétil e causando a ereção. Esses impulsos parassimpáticos saem pela medula sacral e alcançam o pênis através dos **nervos eretores**.

A ereção é resultado da estimulação parassimpática oriunda da medula sacral e que alcança o pênis através dos nervos eretores.

A inervação parassimpática ou colinérgica facilita a ereção, pois inibe a ação adrenérgica do simpático, mas há também substâncias produzidas pelo próprio endotélio dos vasos, tais como o fator vasodilatador (EDRL) e a endotelina (vasoconstritor venoso), que também contribuem.

A ereção produzida exclusivamente pelo arco reflexo medular é responsável pela atividade sexual em indivíduos vítimas de secção medular (para e tetraplégicos). Nesses casos,

a estimulação erógena alcança a medula pelas raízes posteriores e gera as respostas sexuais reflexas, que retornam ao pênis pelos nervos eretores. Entretanto, tais indivíduos não têm controle sobre essas respostas sexuais, nem percepção da estimulação genital, devido à interrupção das conexões entre a medula e o cérebro, podendo ter apenas a percepção visual dos acontecimentos nessa região.

LUBRIFICAÇÃO

É a fase que segue imediatamente a ereção, sendo também promovida por impulsos parassimpáticos. A persistência da estimulação erógena provoca a secreção de muco pelas glândulas uretrais e bulbouretrais. Tal muco flui através da uretra e auxilia na lubrificação do ato sexual.

EJACULAÇÃO

É gerada pelo alto nível de excitação alcançado no clímax do ato sexual, sendo, em geral, acompanhada pelo orgasmo. A ejaculação pode ser dividida em três estágios: a emissão, a ejeção e o orgasmo.

Quando o bombardeamento dos neurônios medulares se intensifica, alcançando o limiar de disparo dos centros reflexos simpáticos da medula espinhal (L1 e L2), impulsos são enviados para os órgãos genitais através do **plexo hipogástrico** e dão início à ejaculação. Ao mesmo tempo, fortes descargas são enviadas para áreas cerebrais, deflagrando a “sensação” do **orgasmo**, que se intensifica pelos impulsos gerados durante a ejaculação: (1) pela contração rítmica da musculatura lisa de toda a via ejaculatória; e (2) pela contração mantida da musculatura esquelética da pelve, que também alcança o cérebro via medula espinhal.

Na fase da **emissão**, os impulsos enviados pelos núcleos simpáticos medulares alcançam os músculos lisos da via ejaculatória, ocasionando as contrações rítmicas que movimentam o sêmen. As contrações do ducto deferente levam o esperma até a uretra prostática. A contração simultânea do músculo esfíncter uretrovesical (na saída da bexiga) impede a passagem de urina para a uretra. Neste momento, o bulbo do corpo esponjoso dilata e gera a sensação de “inevitabili-

dade ejaculatória”, que se dá 2 a 3 segundos antes da ejaculação. Na fase da **ejeção** ou ejaculação propriamente dita, o esperma passa da uretra prostática para a uretra intramural (Fig. 22.2) e segue para a uretra esponjosa, sendo expulso geralmente em jatos.

A emissão e a ejeção são controladas pelo sistema nervoso simpático lombar. A ejeção é seguida por descargas parassimpáticas oriundas de S2, S3 e S4, as mesmas responsáveis pela ereção. Essas respostas envolvem mecanismos que têm a noradrenalina, a serotonina e o GABA como neurotransmissores medulares, mas há outras substâncias que contribuem para as contrações rítmicas da via ejaculatória, tais como a oxitocina, que é um hormônio hipofisário liberado durante o ato sexual, e as prostaglandinas, que são secretadas pela própria via.

Distúrbios da Função Sexual Masculina

Existem vários distúrbios relacionados com a resposta sexual masculina, desde comprometimentos da função erétil até alterações envolvendo a ejaculação, que podem ter etiologia multifatorial. Tanto fatores psíquicos como orgânicos interferem nessas respostas, sendo às vezes necessária uma investigação minuciosa para descobrir a etiologia do distúrbio.

Um dos distúrbios ejaculatórios mais comuns é a **ejaculação precoce ou rápida** (EP). Dados mostram que mecanismos centrais envolvendo certos neurotransmissores e distúrbios hormonais (tais como o hipertireoidismo) podem estar associados à EP, mas a ansiedade é, sem dúvida, um dos fatores mais importantes para a sua ocorrência. As alterações fisiológicas envolvidas com a EP em geral apresentam tanto o componente neurobiológico quanto o psicogênico.

Há tratamentos farmacológicos que podem ajudar nos casos de EP, modificando o tempo de latência ejaculatória, mas a psicoterapia e a orientação terapêutica podem usar várias técnicas, que incluem exercícios voltados para a reestruturação dos circuitos do centro medular para o desenvolvimento do controle sobre o reflexo ejaculatório, sendo também necessário o tratamento para o controle da ansiedade.

Fisiologia do Sistema Digestório

O sistema digestório é responsável pela ingestão e digestão dos alimentos e pela absorção dos nutrientes obtidos da digestão. O termo digestão designa todo o processamento ao qual são submetidos os alimentos no trato digestório, até a obtenção de substâncias mais simples, que possam ser absorvidas e usadas pelo organismo como nutriente. Nos mamíferos, o sistema digestório é composto por um tubo muscular, revestido por uma mucosa e que se estende desde a boca até o orifício anal, chamado de trato digestório, contando com vários órgãos acessórios (dentes, língua, vesícula biliar etc.) e glândulas anexas (glândulas salivares, fígado e pâncreas), que participam diretamente do processo digestivo.

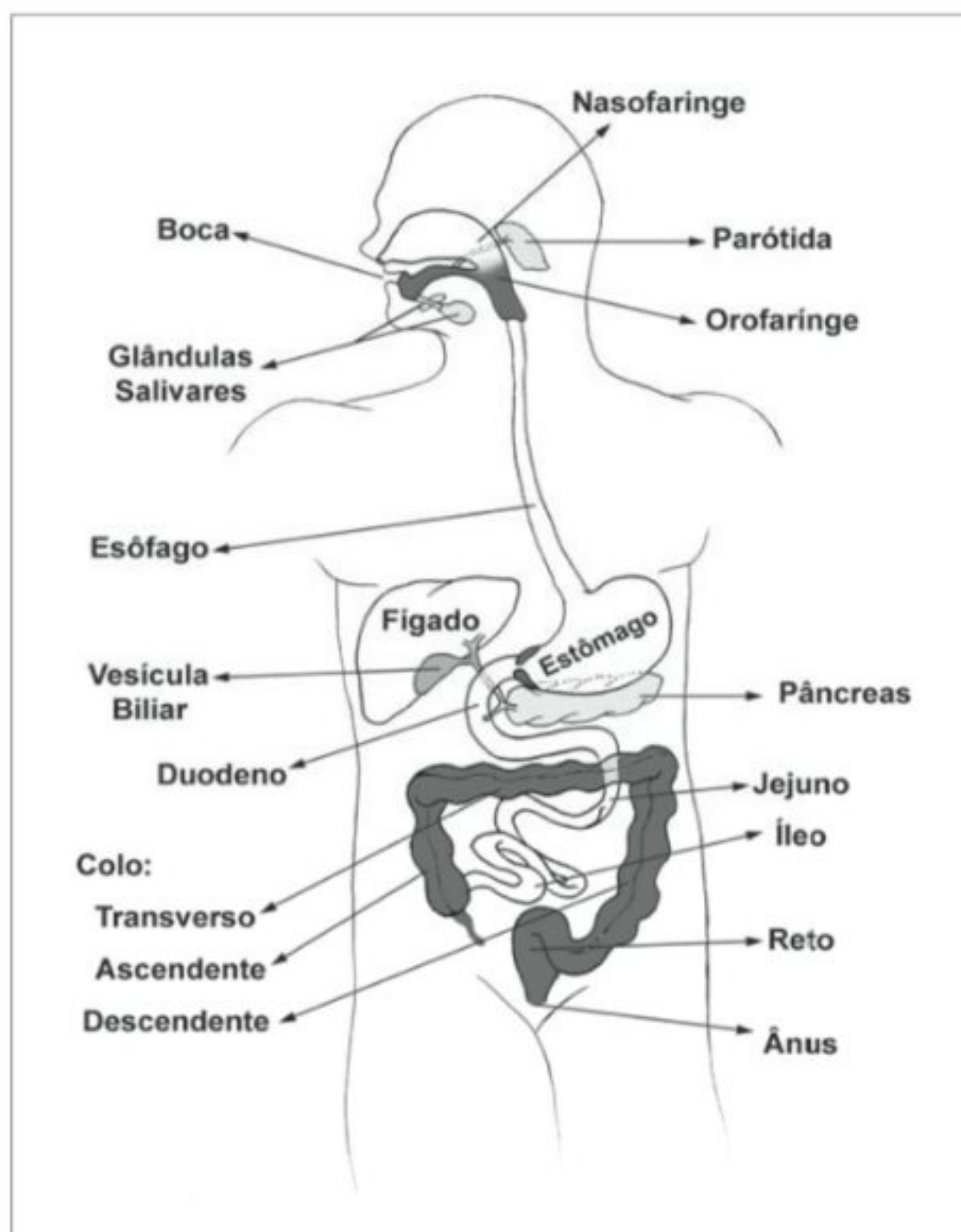


FIG. 23.1 Órgãos do sistema digestório.

Antes de iniciar o estudo da Fisiologia Digestiva, uma breve revisão da anatomia do sistema digestório será feita, descrevendo, de forma objetiva, a estrutura histológica das paredes que formam o trato digestório e as principais características morfológicas dos órgãos acessórios. Em seguida, serão discutidos os movimentos típicos que impulsionam o alimento através desse trato e os eventos físico-químicos responsáveis pela digestão e absorção dos alimentos, para então finalizar com algumas considerações sobre os distúrbios digestivos mais comuns.

ANATOMIA DO SISTEMA DIGESTÓRIO

O trato digestório começa na cavidade bucal e inclui: esôfago, estômago, intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo), intestino grosso (ceco, colo sigmóide), reto e termina no ânus (Fig. 23.1). É um canal muscular revestido por uma mucosa, que se estende dos lábios até o orifício anal. Em muitos pontos, o tubo digestório possui músculos esfíncteres.

A parede do tubo digestório, do esôfago ao intestino, é formada por quatro camadas histológicas distintas. No sentido da mais interna para a mais externa, são elas: a mucosa, a submucosa, a muscular e a adventícia. A Fig. 23.2 mostra um esquema de um corte transversal do tubo digestório assinalando essas camadas.

A **camada mucosa** é, em geral, espessa e de superfície lisa, composta por uma lâmina de tecido epitelial e uma lâmina de tecido conjuntivo. Nesta camada são encontradas pequenas glândulas que secretam muco, as **glândulas mucosas**, que se estendem desde as porções mais profundas da mucosa e se abrem no epitélio. Abaixo da mucosa se encontra a camada **submucosa**, constituída de tecido conjuntivo frouxo que une a mucosa à camada muscular, onde se encontram fibras nervosas formando o **plexo submucoso** ou **plexo de Meissner**, e muitos vasos sanguíneos.

A **camada muscular** é composta, na realidade, por duas camadas de músculo liso: a camada muscular longitudinal ou muscular externa e a camada muscular circular ou interna. A contração da **camada muscular longitudinal** promove o encurtamento do trato, e a contração da **camada muscular circular** causa diminuição do diâmetro do mesmo. Entre essas duas camadas há um outro plexo nervoso, o **plexo mioenté-**

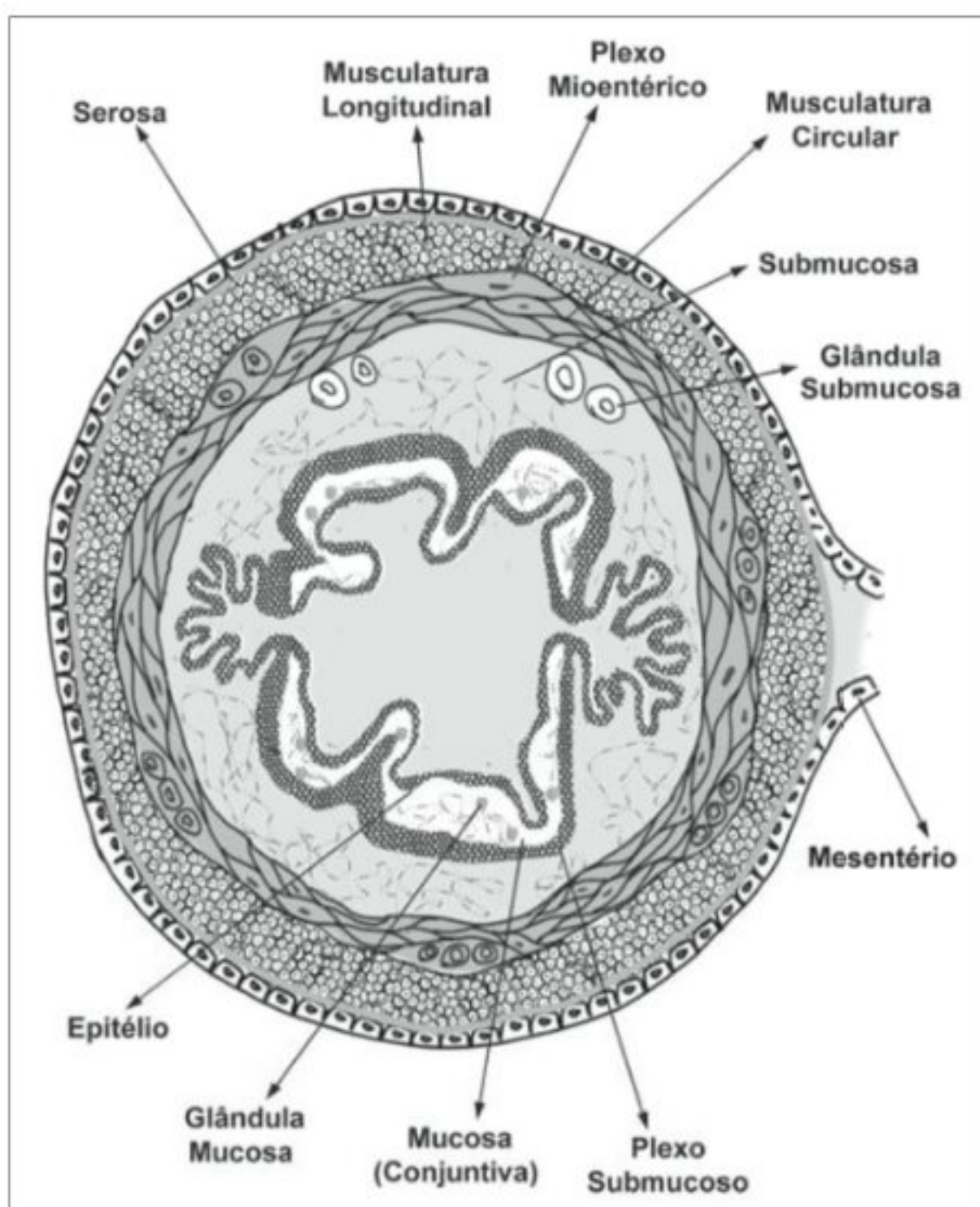


FIG. 23.2 Camadas da parede do trato gastrintestinal.

rico ou plexo de Auerbach. Este controla os movimentos do tubo gastrintestinal, enquanto o **plexo submucoso** controla a secreção da maior parte das glândulas.

A **adventícia** é uma serosa de tecido conjuntivo denso, irregular e rica em fibras elásticas (fibras de elastina).

O funcionamento do trato gastrintestinal é controlado pelo sistema nervoso autônomo. As fibras parassimpáticas do nervo vago promovem a digestão, pois estimulam os movimentos peristálticos e as secreções gástricas. Os nervos simpáticos exercem ação exatamente oposta à das fibras parassimpáticas, pois inibem a função digestiva. Como já sabemos, o simpático exerce seu efeito através da noradrenalina e o parassimpático através da acetilcolina. Em condições normais, a ação parassimpática predomina no tubo digestório.

Cavidade Oral

A boca (cavidade oral ou bucal) é a abertura anterior do tubo digestório, pela qual o alimento entra e o processo digestivo inicia. É constituída por um vestíbulo menor, externo aos dentes, e um vestíbulo interno maior, que é a cavidade oral propriamente dita. Esta é limitada ântero-lateralmente pelos arcos alveolares, dentes e gengivas; atrás ela se comunica com a faringe. Seu teto é formado pelos palatos duro e mole. O **palato duro** é a parte anterior do palato, o “céu da boca”, e o **palato mole** é uma prega móvel suspensa a partir da

margem superior do palato duro. Projeta-se para trás entre as partes oral e nasal da faringe. Na boca estão a língua, os dentes e as glândulas salivares.

Os **dentes** são estruturas calcificadas, associadas diretamente ao maxilar superior e à mandíbula ou maxilar inferior. Um dente consiste em uma **coroa**, coberta por um **esmalte** translúcido muito duro e uma raiz. Um tecido amarelado semelhante a osso chamado **cemento** separa a raiz do ligamento peridental. Este fixa a raiz do dente à gengiva e à mandíbula. Diretamente abaixo do esmalte se encontra uma camada de substância óssea chamada **dentina**. No centro do dente há um tecido conjuntivo ricamente vascularizado e innervado, a **polpa do dente**, onde estão os nervos sensitivos e os vasos sanguíneos.

Na primeira dentição, o ser humano tem 20 dentes, são os dentes decíduos ou “de leite”. Com o crescimento dos maxilares, além da substituição da maioria da primeira dentição, há um acréscimo de 12 dentes, terminando em 32 do tipo permanente: 4 incisivos, 2 caninos, 4 pré-molares e 6 molares, em cada maxilar. Entretanto, tem ocorrido a falta cada vez mais freqüente dos terceiros molares na dentição permanente do homem moderno.

A **língua** é essencialmente muscular, sendo um órgão de deglutição, gustação e fala. Sua superfície é normalmente rósea e úmida. Suas fibras musculares se prendem ao osso hióide, ao palato mole, à mandíbula, à parede faríngea e aos processos estilóides. A língua possui uma raiz, um ápice, um dorso curvo e uma face inferior (ver Fig. 6.4). A raiz se prende ao osso hióide e à mandíbula, o dorso geralmente é convexo em repouso e dividido em uma parte anterior (parte oral), e uma posterior (parte faríngea), separadas por um sulco em forma de V. A parte oral possui um ápice que toca os dentes incisivos e sua face superior (dorso) está em contato com o palato mole e o duro (céu da boca). Na superfície da língua existem dezenas de papilas gustativas, cujas células sensoriais captam os estímulos gustativos. Essas células são associadas a fibras nervosas, que transmitem os impulsos gustativos ao SNC.

As principais **glândulas salivares** são as parótidas, as sublinguais e as submandibulares, mas há diversas pequenas glândulas salivares distribuídas pela mucosa oral. As **parótidas** são as maiores glândulas salivares, sendo duas massas amareladas irregulares e lobuladas. Cada uma pesa aproximadamente 25 g e se localiza abaixo de um dos condutos auditivos externos, entre a mandíbula e o músculo esternocleidomastóideo. A saliva produzida nas parótidas alcança a boca pelos dois ductos parotídeos. As **glândulas sublinguais** têm a forma aproximada de amêndoas e se alojam abaixo da mucosa oral, na face lingual da mandíbula, próximo à sínfise da mandíbula. Cada uma possui 8 a 20 ductos excretórios e a maioria se abre na prega sublingual. As **submandibulares**, localizadas abaixo da mandíbula, apresentam forma irregular e são mais ou menos do tamanho de uma noz. Cada uma apresenta uma parte superficial e uma parte profunda, que é menor.

Faringe e Esôfago

A **faringe** humana, situada no final da cavidade oral, é uma via comum aos sistemas digestório e respiratório. É um órgão com forma de um funil irregular, largo em cima, um pouco dilatado na sua porção média, e estreito inferiormente, cujas paredes musculomembranosas se estendem verticalmente desde a base do crânio até a margem inferior da sexta vértebra cervical (C6), passando à frente da coluna cervical e posterior às fossas nasais, à cavidade oral e à laringe. Em repouso, seu comprimento médio é de 15 cm e seu diâmetro transversal é de aproximadamente 4,5 cm, diminuindo gradualmente de cima para baixo, até um diâmetro de aproximadamente 2 cm, onde é contínua com o esôfago. As tonsilas palatinas são duas massas de tecido linfóide (linfático), uma de cada lado, nas paredes da entrada da parte oral da faringe.

A faringe é uma espécie de vestíbulo que comunica a cavidade oral com o esôfago, e os cóanos (fossas nasais) com a laringe, sendo, por isso, freqüentemente dividida em: parte oral ou orofaringe, parte nasal ou nasofaringe, e parte laríngea ou laringofaringe. A **orofaringe** (Fig. 23.1) estende-se do palato mole até a margem superior da epiglote, sendo posterior à cavidade oral. A **nasofaringe** situa-se posteriormente à cavidade nasal e acima do palato mole. A **laringofaringe** é posterior à laringe e estende-se da margem cranial da epiglote até onde se torna contínua com o esôfago. Na sua parede anterior, incompleta, está a entrada da laringe.

O **esôfago** é o tubo oco, muscular, de aproximadamente 25 cm de comprimento, que comunica a faringe com o estômago. Começa no pescoço, no nível da margem superior da sexta vértebra cervical, estende-se entre os pulmões, posteriormente ao coração, descendo anteriormente à coluna, passando através do diafragma, músculo que separa o tórax do abdome. É dividido em três partes: a proximal ou cervical, a média ou torácica e a distal ou abdominal. A parte proximal é constituída por fibras musculares, na sua maioria, estriadas esqueléticas; já na proximidade do estômago todas as fibras são musculares lisas. Sua parte interna (a luz do tubo) é revestida por um epitélio pseudo-estratificado ciliado não-queratinizado com células caliciformes. Através dos movimentos peristálticos o esôfago conduz o bolo alimentar até o estômago em aproximadamente 2 segundos.

A parede do esôfago é composta basicamente das camadas (túnicas) descritas anteriormente: a mucosa, a submucosa, a muscular e a adventícia. A túnica mucosa do esôfago é espessa e apresenta pregas longitudinais, que desaparecem quando a víscera é distendida. É composta por uma lâmina de epitélio estratificado não-queratinizado e uma lâmina de tecido conjuntivo (com papilas de células caliciformes que se projetam no epitélio) e uma lâmina muscular. A túnica submucosa contém pequenas glândulas mucosas que lançam suas secreções em direção à luz do esôfago, além de vasos sangüíneos e nervos. A secreção dessas glândulas contém substâncias

bactericidas. A túnica muscular apresenta uma lâmina (ou camada) muscular longitudinal e uma muscular circular.

Estômago

O estômago é a parte mais dilatada do tubo digestório, sendo um órgão de parede musculosa, que se interpõe entre o esôfago e o duodeno. Situa-se nas áreas epigástrica, umbilical e hipocôndrica esquerda do abdome, logo abaixo das últimas costelas. Quando cheio, o estômago adquire a forma ovóide ou arredondada. A Fig. 23.3 apresenta as linhas de referência usuais na face do tórax e o abdome, assinalando as regiões delimitadas por essas linhas.

O orifício entre o esôfago e o estômago é o **óstio cárdico** e a abertura do estômago para o duodeno é o **óstio pilórico**. Nestes óstios se localizam os dois esfíncteres gástricos, respectivamente, a **cárdia** e o **píloro** (Fig. 23.4a).

O **esfíncter do píloro** é um anel muscular formado por um espessamento da musculatura circular da camada muscular do estômago, com algumas fibras longitudinais entrelaçan-

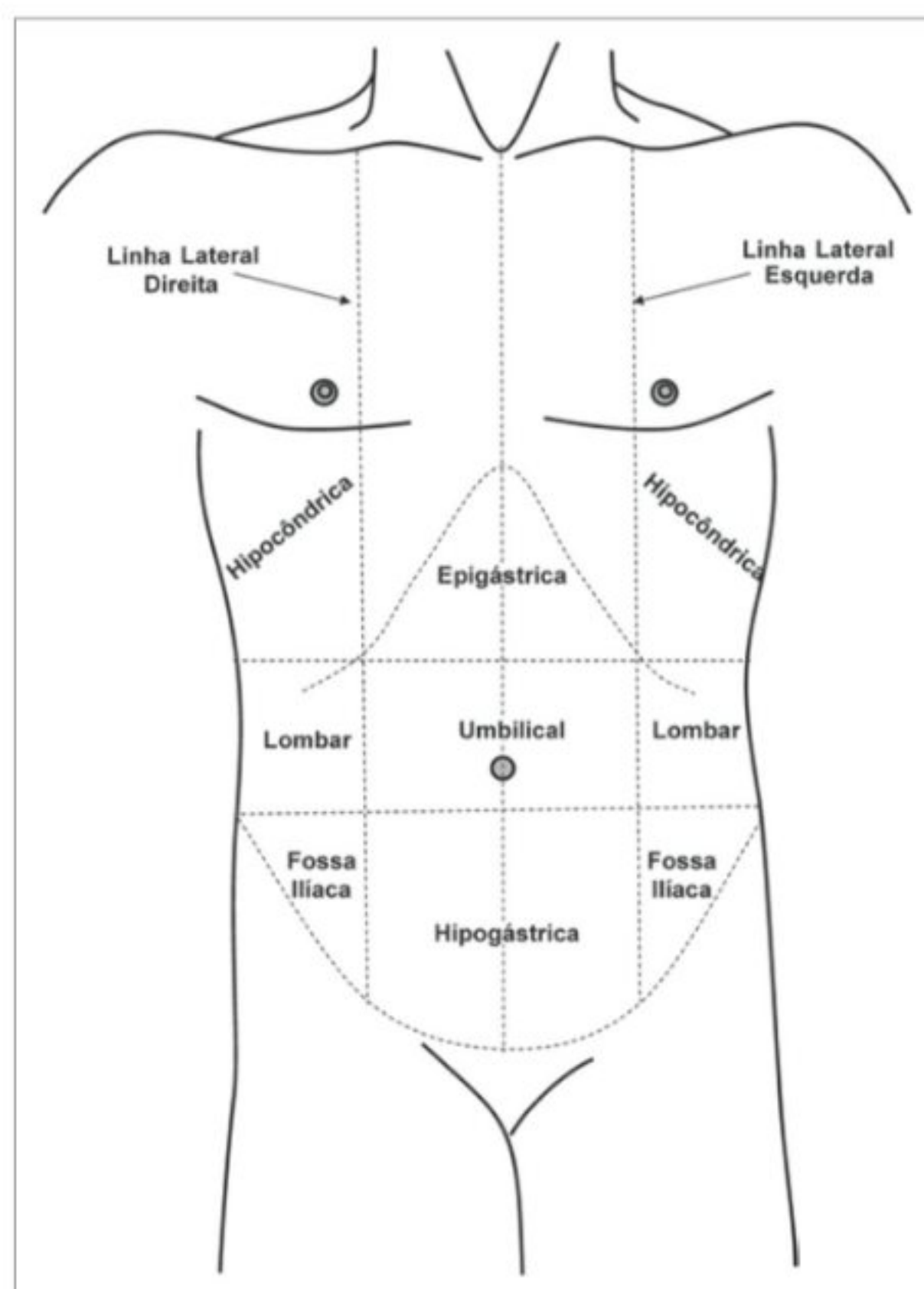


FIG. 23.3 Linhas de referência usuais na face do tórax e abdome e as regiões delimitadas por estas linhas.

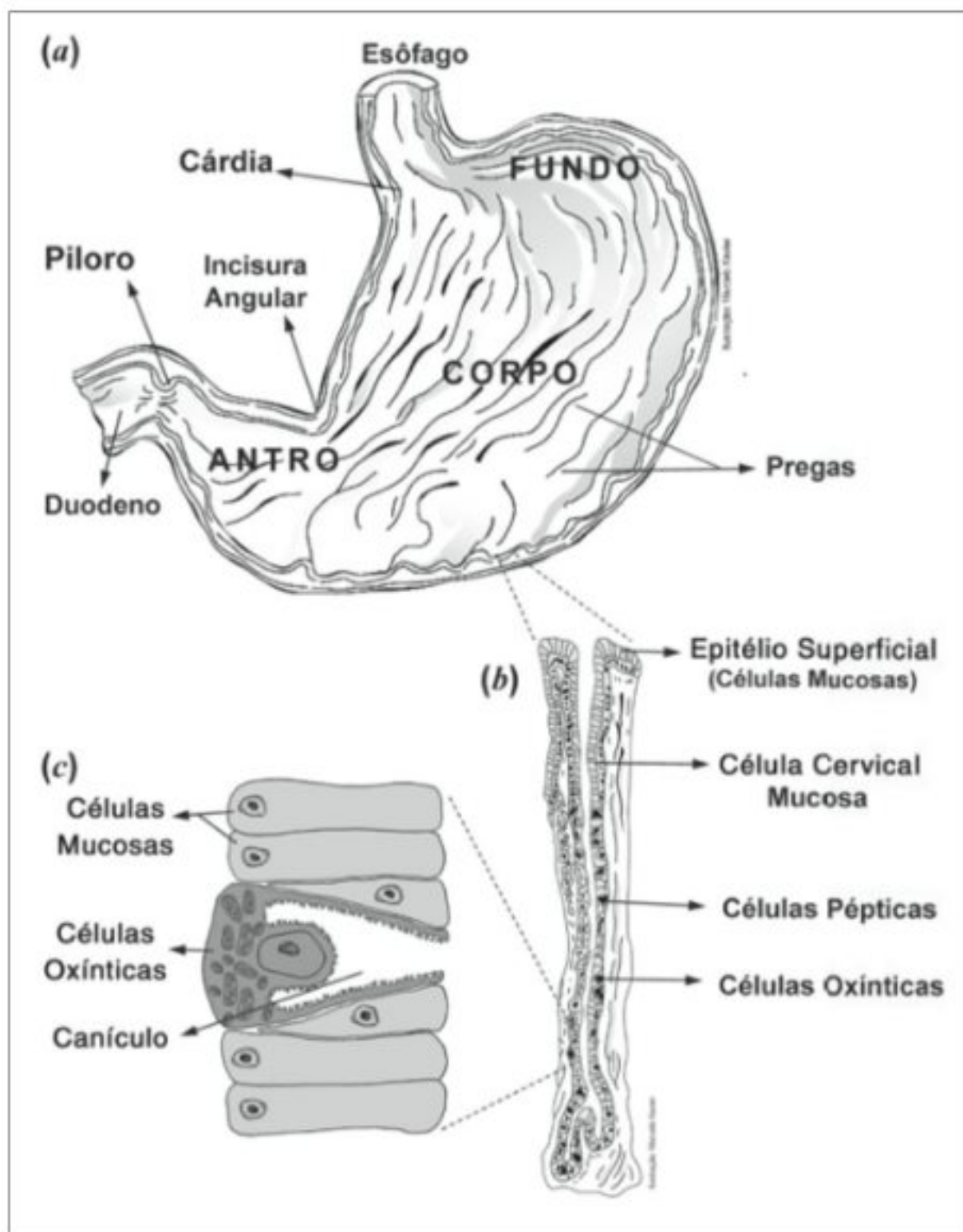


FIG. 23.4 (a) Morfologia interna do estômago. (b) Esquema de uma glândula gástrica típica e a distribuição dessas células na superfície do canal formado pela invaginação do epitélio. (c) Ampliação de uma região dessa superfície.

do-se com as fibras circulares. É a estrutura que permite ao estômago reter cerca de 30 centímetros cúbicos de alimento, no lactente, e quase um litro e meio, no adulto, por mais de uma hora. O **esfincter cárdico** é formado a partir de fibras circulares da parede do estômago, tendo alguma capacidade de retardar a entrada do bolo alimentar nesse órgão.

O estômago apresenta três regiões distintas – o *fundo*, o *corpo* e o *antro* –, e duas curvaturas – a menor e a maior. A **curvatura gástrica menor** se estende entre os óstios cárdico e pilórico, sendo a margem direita do estômago. A **curvatura gástrica maior** está direcionada ântero-inferiormente e é quatro ou cinco vezes mais longa do que a curvatura menor.

Como no esôfago, na parede do estômago são encontradas as camadas (túnicas) serosa ou peritônio visceral (formada pelo folheto interno do peritônio), muscular (muito desenvolvida), submucosa (tecido conjuntivo) e mucosa (que secreta o suco gástrico). A **túnica muscular externa**, imediatamente sob a serosa, contém, além das lâminas de **músculos longitudinal e circular**, uma lâmina muscular oblíqua. Esta última é limitada ao corpo gástrico, sendo mais desenvolvida próximo do óstio cárdico. A **túnica mucosa** é espessa, de superfície bem lisa, mole e em sua maior parte marrom-avermelhada, sendo rósea na região pilórica. Durante a contração,

apresenta-se intensamente enrugada. A superfície interna é revestida por um **epitélio colunar** secretor simples, e, quando sob aumento, se distinguem nessa superfície, pequenas fendas ou invaginações poligonais com cerca de 0,2 mm, são as fendas das **glândulas gástricas**.

As **glândulas gástricas** têm uma estrutura tubular e se estendem desde a superfície da mucosa até a profundidade da submucosa. Nessas glândulas existem três tipos principais de células secretoras: as células **cervicais** ou **mucosas**, as células **principais** ou **pépticas**, e as **parietais** ou **oxínticas**. A Fig. 23.4b mostra um esquema de uma glândula gástrica típica e a distribuição desses tipos celulares na superfície do canal formado pela invaginação do epitélio. A Fig. 23.4c mostra uma ampliação de uma região da glândula, onde se encontra uma célula oxíntica.

As glândulas gástricas se classificam em três categorias: cárdica, principal (no corpo e no fundo gástrico) e pilórica. As **glândulas cárdicas** se distribuem nas proximidades do óstio cárdico, e nelas há predominância de células secretoras de muco e poucas células oxínticas e pépticas. As **glândulas principais** são encontradas no corpo e no fundo do estômago, e, além de células pépticas, oxínticas e mucosas, apresentam células G, produtoras de **gastrina**, e células colunares indiferenciadas (algumas são células-tronco). As **glândulas pilóricas** são típicas dessa região e são glândulas profundas, ocupando aproximadamente dois terços da mucosa. Apresentam células mucosas, poucas células oxínticas e células G.

Intestino Delgado

O intestino delgado é um tubo que se estende desde o estômago até o intestino grosso, sendo limitado pelo piloro (entre o estômago e o duodeno) e pela válvula ileocecal (limite entre o íleo e o ceco). Tem um pouco mais de 6 m de comprimento por 4 cm de diâmetro e se divide em três segmentos: duodeno (de 20 a 25 cm), jejuno (cerca de 5 m) e íleo (cerca de 1,5 m). Frequentemente, a parte final do intestino delgado é chamada de segmento jejunoíleo, devido à similaridade desses dois segmentos, jejuno e íleo. A túnica mucosa que reveste a superfície interna do intestino delgado apresenta inúmeras vilosidades, que são importantes para o processo absorptivo. As **vilosidades intestinais** são processos altamente vascularizados, quase visíveis a olho nu, que se projetam a partir de toda a túnica mucosa do intestino, dando-lhe uma textura de veludo.

O **duodeno** é a porção superior do intestino delgado e tem a forma aproximada de círculo incompleto, envolvendo a cabeça do pâncreas. Tem comunicação direta com o óstio pilórico, sendo a parte mais curta, mais larga e mais sésil do intestino delgado. Está situado inteiramente acima do nível umbilical. Apresenta uma parte superior de cerca de 5 cm de comprimento, uma descendente, de 8 a 10 cm de comprimento, uma parte horizontal, com aproximadamente 10 cm, e uma parte ascendente, com cerca de 2,5 cm.

O *jejunoíleo* se estende desde a flexura duodenojejunal até a válvula ileocecal. O *jejuno* tem cerca de 4 cm de diâmetro e situa-se amplamente na região umbilical, podendo se estender às áreas vizinhas. O *íleo* tem diâmetro de 3,5 cm e se localiza principalmente na região hipogástrica (Fig. 23.3) e pélvica.

As paredes do intestino delgado apresentam as mesmas camadas encontradas nas outras partes do tubo digestivo. A *túnica muscular externa* é muito espessa na parte inicial do intestino. A *tela submucosa* é de tecido conjuntivo frouxo e contém muitos vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. A *túnica mucosa* é espessa e muito vascularizada, especialmente nas porções iniciais do intestino. As *pregas circulares* são grandes pregas da mucosa que se projetam para a luz do intestino. As vilosidades são grandes e numerosas no duodeno e jejuno e menores e mais escassas no íleo. A *túnica mucosa* possui três lâminas: (1) um epitélio, constituído principalmente de células colunares absorventes e células caliciformes intercaladas (produtoras de mucina); (2) a lâmina própria, composta por tecido conjuntivo (com fibroblastos e fibras do tecido conjuntivo), leucócitos, macrófagos, capilares sanguíneos e linfáticos, e fibras nervosas amielínicas; e (3) a muscular.

As *glândulas intestinais* são numerosas por toda a túnica mucosa do intestino. São depressões perpendiculares, tubulares, que se abrem em pequenas aberturas circulares e, sob uma lente simples, são diminutos pontos entre as vilosidades. O epitélio consiste em células-tronco indiferenciadas, células de Paneth, liberam lisozima antibacteriana e células argentafins. As *glândulas duodenais* (de Brünner) são limitadas ao duodeno, situadas na submucosa, sendo mais numerosas próximo ao piloro. Secretam líquido aquoso, rico em bicarbonato, para auxiliar a neutralização do conteúdo que vem do estômago. Também secretam um fator ativador do tripsinogênio, convertendo-o em tripsina após a sua secreção do pâncreas.

A vascularização jejunoileal é feita por artérias que derivam da *artéria mesentérica superior* e veias originadas da *veia mesentérica superior*. Os vasos linfáticos das vilosidades formam um plexo intrincado situado na túnica mucosa e na tela submucosa e drenam para vasos maiores, os *vasos quilíferos*. A inervação (ver Figs. 11.2 e 11.3, Cap. 11) é feita pelos nervos *vago* e *esplâncnicos torácicos* através dos *gânglios celíacos* e dos *plexos mesentéricos superiores*. As fibras nervosas penetram no *plexo mioentérico* de nervos e gânglios entre as camadas muscular circular e longitudinal externa. A partir desse plexo se forma o *plexo submucoso*.

Intestino Grosso e o Reto

O intestino grosso é a parte final do tubo digestório que se estende desde a extremidade distal do íleo até o ânus. Mede cerca de 1,5 m de comprimento, sendo composto pelos segmentos: ceco ou *cecum*, colo e reto. Seu diâmetro é maior no ceco e diminui em direção ao reto. O intestino grosso não possui vilosidades nem secreta sucos digestivos.

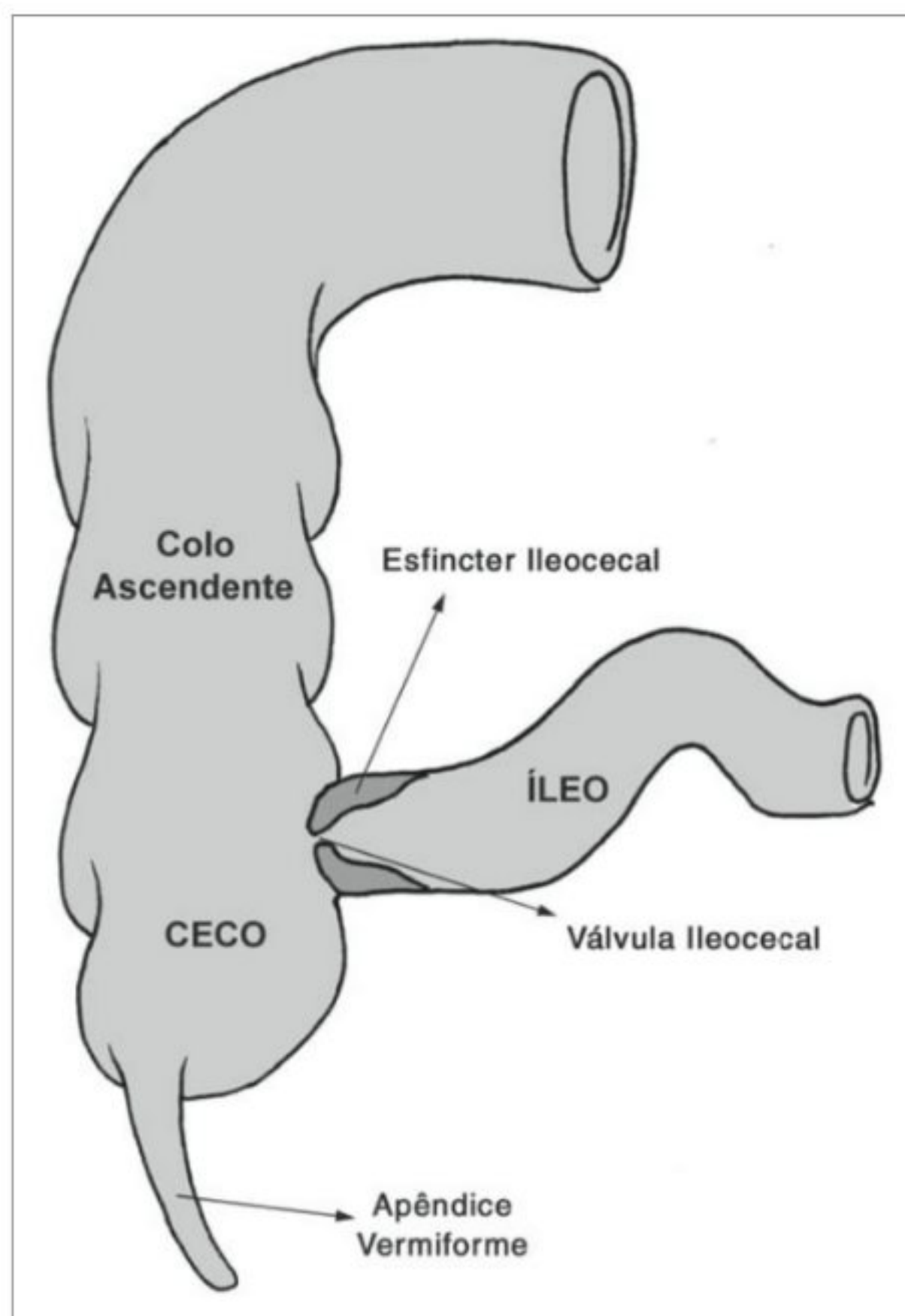


FIG. 23.5 Válvula ileocecal.

O íleo se abre na face pósteromedial do intestino grosso, na junção do ceco com o colo. Neste ponto a camada muscular do íleo se espessa para formar um esfíncter e, na extremidade ileal, a mucosa se espessa e se dobra, projetando dois processos semilunares (ou duas válvulas) para dentro do ceco, dando formação à *válvula ileocecal* (Fig. 23.5). Esta impede o refluxo do ceco para o íleo e o esfíncter regula a passagem dos conteúdos do íleo para o ceco. Esta válvula é mantida em contração tônica pela inervação simpática.

O *ceco* se aloja na fossa ilíaca direita (Fig. 23.3) e é um grande fundo de saco contínuo com o colo ascendente. Na sua porção anterior está a flexura jejunocecolica e na sua porção posterior a flexura cecocolica. Em sua parede pósteromedial e abaixo da extremidade do íleo, frequentemente se encontra um prolongamento em forma de tubo vermicular chamado de *apêndice vermiforme*, havendo, no entanto, variações nessa posição. No homem, a função desse apêndice é desconhecida, mas em muitos mamíferos, particularmente nos herbívoros, o ceco e o apêndice são grandes e funcionam como área específica para a digestão de celulose por bactérias simbióticas.

O *colo* é a maior porção do intestino grosso e é formado pelas porções ascendente, transversa (atravessa a cavidade

abdominal da direita para a esquerda), descendente e sigmóide (ou colo pélvico). O colo ascendente tem cerca de 15 cm de comprimento e é mais estreito do que o ceco, sobe em direção à face inferior do lobo direito do fígado, na qual ele forma uma depressão rasa. O colo transversal tem cerca de 50 cm e o descendente, aproximadamente 25 cm, e desce através das regiões hipocôndrica esquerda e lombar (Fig. 23.3). O sigmóide começa na abertura superior da pelve, continuando na parte descendente. Forma uma alça de aproximadamente 40 cm.

Uma parte do intestino grosso (o ceco, o apêndice, o colo ascendente e dois terços do colo transversal) é irrigada por artérias derivadas dos ramos cólicos da **artéria mesentérica superior**, e é innervada (Figs. 11.2 e 11.3, Cap. 11) por fibras simpáticas provenientes dos gânglios celíacos e mesentérico superior e por fibras parassimpáticas provenientes do nervo vago. A outra parte (um terço do colo transversal, o colo descendente e o sigmóide) recebe sangue de artérias derivadas principalmente da **artéria mesentérica inferior**, e recebe fibras simpáticas da parte lombar do tronco e do plexo hipogástrico superior; a innervação parassimpática é proveniente dos nervos esplâncnicos pélvicos, formados de fibras oriundas da medula sacral. As veias do intestino grosso são as **veias mesentéricas superior e inferior**.

O **reto** é contínuo com o colo sigmóide, comunicando esta parte do colo com o exterior através do orifício anal. Tem aproximadamente 12 cm de comprimento, com o mesmo diâmetro do sigmóide (cerca de 4 cm, quando vazio) e sua parte inferior se dilata formando a **ampola do reto**, cujo estiramento desencadeia a defecação. O ânus se encontra fechado pelo esfíncter anal. O esfíncter externo do ânus é constituído de musculatura esquelética, estando a contração deste esfíncter sob o controle voluntário. Tanto o reto quanto a parte superior do canal anal são irrigados pelas artérias e veias retais superiores, mediais e inferiores, e são innervados pelos nervos esplâncnicos através dos plexos hipogástricos inferiores.

Glândulas Anexas

O **pâncreas** (ver Fig. 18.1, Cap. 18) é uma glândula mista, exócrina e endócrina. Apresenta uma forma triangular e mede de 12 a 15 cm de comprimento. Fica localizado transversalmente sobre a parede posterior do abdome, estendendo-se do duodeno até o baço, sob o estômago. É uma estrutura mole, lobulada, de coloração rosa-acinzentada. Pode ser dividido em cabeça, corpo e cauda. A **cabeça** é a extremidade direita da glândula, que é alargada e se encaixa no quadro duodenal, e se liga ao **corpo** através do **colo**, área ligeiramente estreitada. A extremidade esquerda do pâncreas, a **cauda**, é estreita e se estende até o baço. Internamente, o pâncreas apresenta dois tipos de estruturas: os **ácinos**, que formam a parte exócrina, e as ilhotas de Langerhans, que constituem a parte endócrina.

Os **ácinos** (Fig. 18.2, Cap. 18) são responsáveis pela secreção do suco pancreático e se ligam entre si através de finos condutos, por onde sua secreção alcança um condutor maior, o **ducto pancreático principal**, que atravessa a glândula da esquerda para a direita. O ducto pancreático desemboca no colédoco, dando formação à **ampola de Vater** ou ampola hepatopancreática, onde é lançado o **suco pancreático**. As células dos ácinos são zimogênicas típicas, produtoras de enzimas. Há também neurônios ganglionares e cordões de **células indiferenciadas**, responsáveis pela substituição celular.

O **fígado** (*hepar*) é a maior glândula do corpo e situa-se na parte superior direita da cavidade abdominal, ocupando a maior parte do hipocôndrio direito e epigástrico (Fig. 23.3). Nos homens, geralmente pesa de 1,4 a 1,8 kg e, nas mulheres, de 1,2 a 1,4 kg. Tem cor marrom-avermelhada, superfície lisa e recoberta por uma cápsula própria. Embora de consistência firme, é facilmente lacerado, não podendo ser suturado.

Os vasos ligados ao fígado são a veia porta do fígado, a artéria hepática e as veias hepáticas. A **artéria hepática** é ramo da parte abdominal da aorta, sendo responsável pelo suprimento hepático de sangue arterial. A veia porta traz o sangue do intestino para o fígado e as veias hepáticas conduzem o sangue do fígado até a veia cava inferior.

Anatomicamente, o fígado é dividido em lobos – direito e esquerdo (menor do que o direito) –, mas funcionalmente é dividido em três lobos – o direito, o quadrado e o caudado –, em função da segmentação interna estabelecida pelos ductos bilíferos ou hepáticos, pelos quais passa a bile, secretada por células hepáticas. Na face inferior do fígado se encontra uma depressão onde se aloja a vesícula biliar.

A região chamada de **porta do fígado** é uma depressão transversal profunda, situada entre o lobo quadrado e o processo caudado, onde penetram e emergem os vasos sanguíneos e linfáticos, os nervos e os ductos hepáticos.

Os vasos linfáticos do fígado conduzem a linfa até o ducto linfático direito e, neste caminho, a linfa passa através dos linfonodos traqueobronquiais. A linfa que sai do fígado é rica em conteúdo protéico. A innervação do fígado é feita pelo plexo hepático, que contém fibras simpáticas e parassimpáticas, que penetram pela porta do fígado e acompanham os vasos sanguíneos e os ductos hepáticos.

As células funcionais do fígado são os hepatócitos e formam 60% das células hepáticas. São células poliédricas, com 5 a 12 lados, medindo de 12 a 25 µm, com citoplasma que contém tipicamente muitos retículos endoplasmáticos agranulares e granulares, muitas mitocôndrias, lisossomas, peroxissomas (grandes e numerosos), vacúolos contendo enzimas e muitos aparelhos de Golgi bem desenvolvidos, tudo isto caracterizando bem a sua atividade metabólica.

Os **hepatócitos** se arranjam formando colunas de células, rodeadas por canais diminutos (os canalículos hepáticos), que recebem a bile secretada por eles. Esses canais se unem para formar os **ductos hepáticos direito e esquerdo**, que se associam para formar um único **ducto hepático** que, junto com o

ducto cístico da vesícula biliar, forma o colédoco, que conduz a bile até o duodeno.

A **vesícula biliar** é uma bolsa piriforme azul-acinzentada, alojada na fossa da face inferior do lobo hepático direito, e se divide em fundo, corpo e colo. O fundo é a extremidade expandida e o colo é a mais estreita. O colo se prende ao fígado por um tecido conjuntivo por onde passa a artéria cística. As paredes da vesícula são contráteis, pois apresentam uma camada muscular. O **ducto cístico** tem entre 3 e 4 cm de comprimento e origina-se à esquerda da porção superior do colo da vesícula biliar e desemboca no colédoco.

Como dito anteriormente, o **colédoco** se forma pela união dos ductos cístico e hepático comum. Em geral, mede cerca de 7,5 cm de comprimento e 6 mm de diâmetro. À esquerda da parte descendente do duodeno, o colédoco alcança o ducto pancreático e juntos penetram no duodeno, na *ampola de Vater* (ampola hepatopancreática) (Fig. 23.6).

MOVIMENTOS DIGESTIVOS

A mastigação ocorre na boca e prepara o alimento para a digestão; a deglutição impulsiona o alimento para o esôfago, sendo um movimento faringiano. Além da mastigação e da deglutição, que são os movimentos que dão início ao processo digestivo, o trato gastrointestinal apresenta dois tipos

básicos de movimento: o movimento propulsivo, chamado de peristaltismo, e o movimento de mistura.

Mastigação

Os dentes e a língua são responsáveis pela *mastigação dos alimentos*, que é o processo preparatório para a digestão. Os dentes reduzem os alimentos a pequenos pedaços e a língua movimenta o alimento dentro da boca, facilitando a ação dos dentes e da saliva sobre ele, e o empurra em direção à garganta, dando início à deglutição. Os dentes incisivos e os caninos cortam e rasgam o alimento, respectivamente, enquanto os pré-molares servem para a trituração e os molares apresentam uma superfície relativamente plana que permite triturar e moer os alimentos.

Os movimentos mandibulares que possibilitam o corte e a trituração dos alimentos são realizados pelos músculos da mastigação, principalmente pelo masseter, que recebe a inervação motora do ramo mandibular do nervo trigêmeo. A presença do alimento na boca desencadeia o reflexo da mastigação. Este começa com a inibição dos músculos da mastigação e queda da mandíbula, o que provoca a contração reflexa desses músculos e o fechamento da boca e, por conseguinte, a compressão do alimento; esse ciclo se repete várias vezes, enquanto o alimento estiver na boca.

A mastigação é um processo que facilita a ação das enzimas digestivas sobre o alimento ao longo do seu trajeto, já que promove a sua fragmentação. É essencial para a digestão dos alimentos de origem vegetal, principalmente quando crus, pois suas células apresentam uma parede de celulose, estrutura que não é digerida pelo organismo humano.

Deglutição

O alimento mastigado ou bolo alimentar é empurrado pela língua para o fundo da faringe, dando início à sequência de contrações que fazem parte do movimento da deglutição, que impulsiona o bolo para o esôfago. A deglutição pode ser dividida em três fases, como descrito a seguir.

FASE VOLUNTÁRIA

Na qual o alimento já mastigado é empurrado para a parte posterior da boca pela língua, chegando à faringe.

FASE FARINGIANA

Esta fase da deglutição é de controle voluntário, sendo realizada por musculatura faríngea do tipo esquelético. Quando o alimento entra na faringe, mecanorreceptores são estimulados, deflagrando contrações musculares reflexas, que provocam o fechamento concomitante das narinas e da epiglote, para evitar o refluxo, respectivamente, para o nariz e a laringe. Esse movimento reflexo iniciado na faringe dirige o alimento

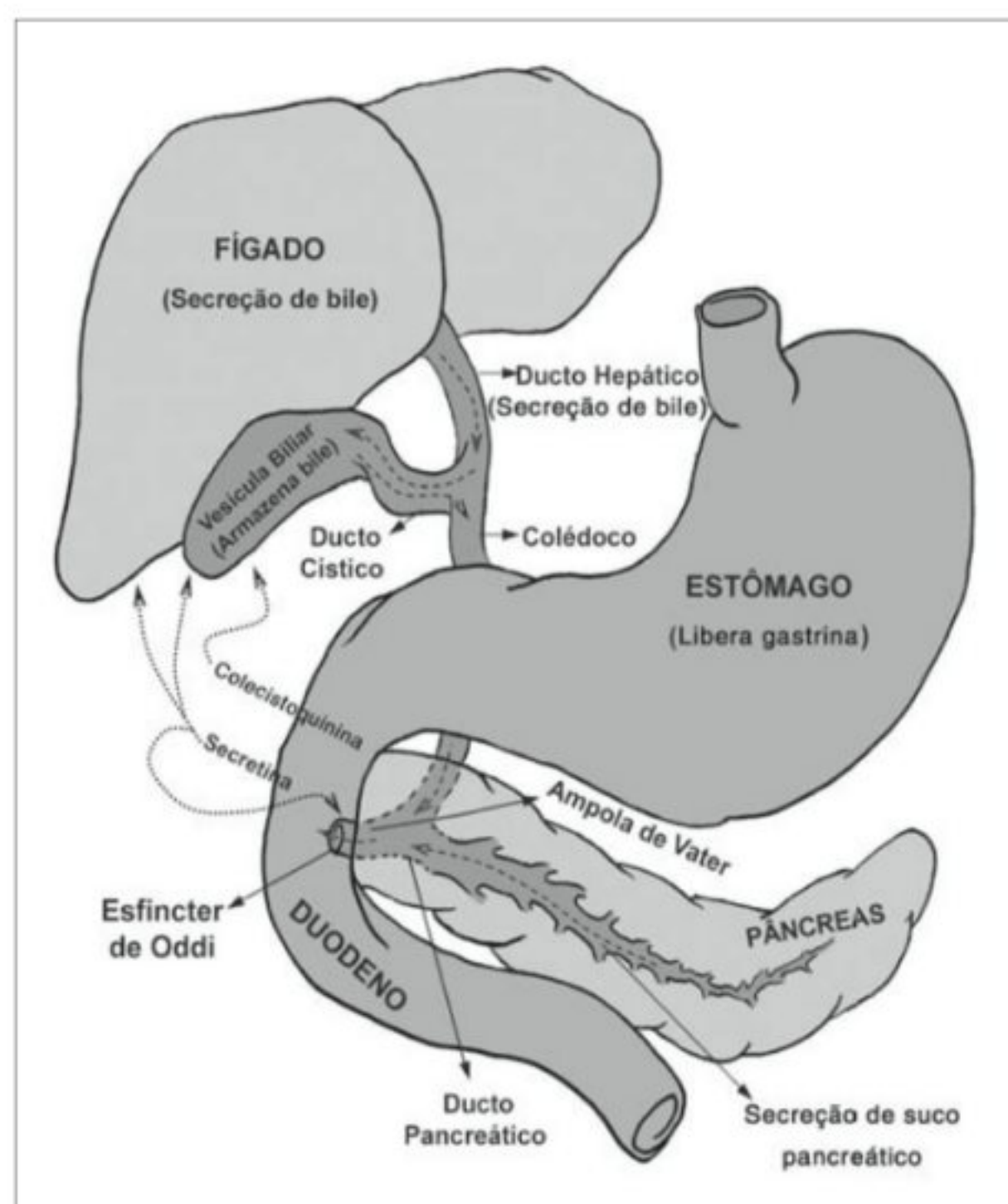


FIG. 23.6 Relações hepatoduodenocísticas.

automaticamente para o esôfago. Essas contrações da faringe e do terço superior do esôfago podem ser iniciadas diretamente por impulsos voluntários.

FASE ESOFAGIANA

O movimento reflexo iniciado na faringe, descrito anteriormente, impulsiona o alimento para o esôfago e ao longo do terço médio do esôfago, onde surge o movimento peristáltico, pois abaixo do terço superior se encontra musculatura lisa, que é inervada pelo plexo mioentérico esofagiano. Este movimento conduz o alimento até o estômago, e a válvula cárdia impede o refluxo do alimento, após a sua entrada no estômago. Normalmente, o bolo alimentar leva de 5 a 10 segundos para percorrer o esôfago, e as ondas peristálticas conduzem o alimento ao estômago mesmo no indivíduo deitado ou de “cabeça para baixo”. Nessa fase, um mecanismo para fechar a laringe entra em ação, evitando que o alimento penetre nas vias respiratórias.

Movimentos Peristáltico e de Mistura

O **peristaltismo** promove o deslocamento do alimento ao longo da víscera, sendo um movimento produzido por impulsos nervosos que se propagam pelo plexo mioentérico. A estimulação de qualquer ponto deste plexo gera um sinal que se propaga ao longo das vísceras, nos planos longitudinal e transversal (ou circular). Os impulsos propagados no plano circular contraem a víscera, enquanto os propagados longitudinalmente impulsionam os pontos contraídos, fazendo com que progridam para adiante. A Fig. 23.7 mostra uma representação do movimento peristáltico segmentar. Em A, inúmeros pontos do intestino se contraem ao mesmo tempo, como se fossem anéis colocados a intervalos regulares. No momento seguinte, em B, os pontos que antes foram intervalo entre os anéis se contraem, e, em C, os pontos contraídos são distribuídos irregularmente. Assim, o peristaltismo é causado por uma lenta progressão de uma área de constrição diametral. O estímulo usual que desencadeia o peristaltismo é a distensão da víscera, pois excita o plexo neural local, fazendo com que comece uma constrição diametral e sua progressão longitudinal.

O **movimento de mistura** mantém o alimento continuamente misturado com as secreções gastrintestinais, para que todos seus componentes sejam devidamente digeridos; além disso, permite que os produtos finais da digestão fiquem em contato direto com a parede intestinal por longo tempo, para que sejam completamente absorvidos. O movimento de mistura consiste em dois tipos básicos de movimentos: (1) *movimentos peristálticos fracos*, que não conseguem propelir os alimentos, mas conseguem misturá-los; e (2) *movimentos segmentares*, que ocorrem muito rapidamente e repetidamente, o que propicia a fragmentação do alimento.

As respostas motoras do trato gastrintestinal resultam tanto de estímulos sensoriais locais, que desencadeiam respos-

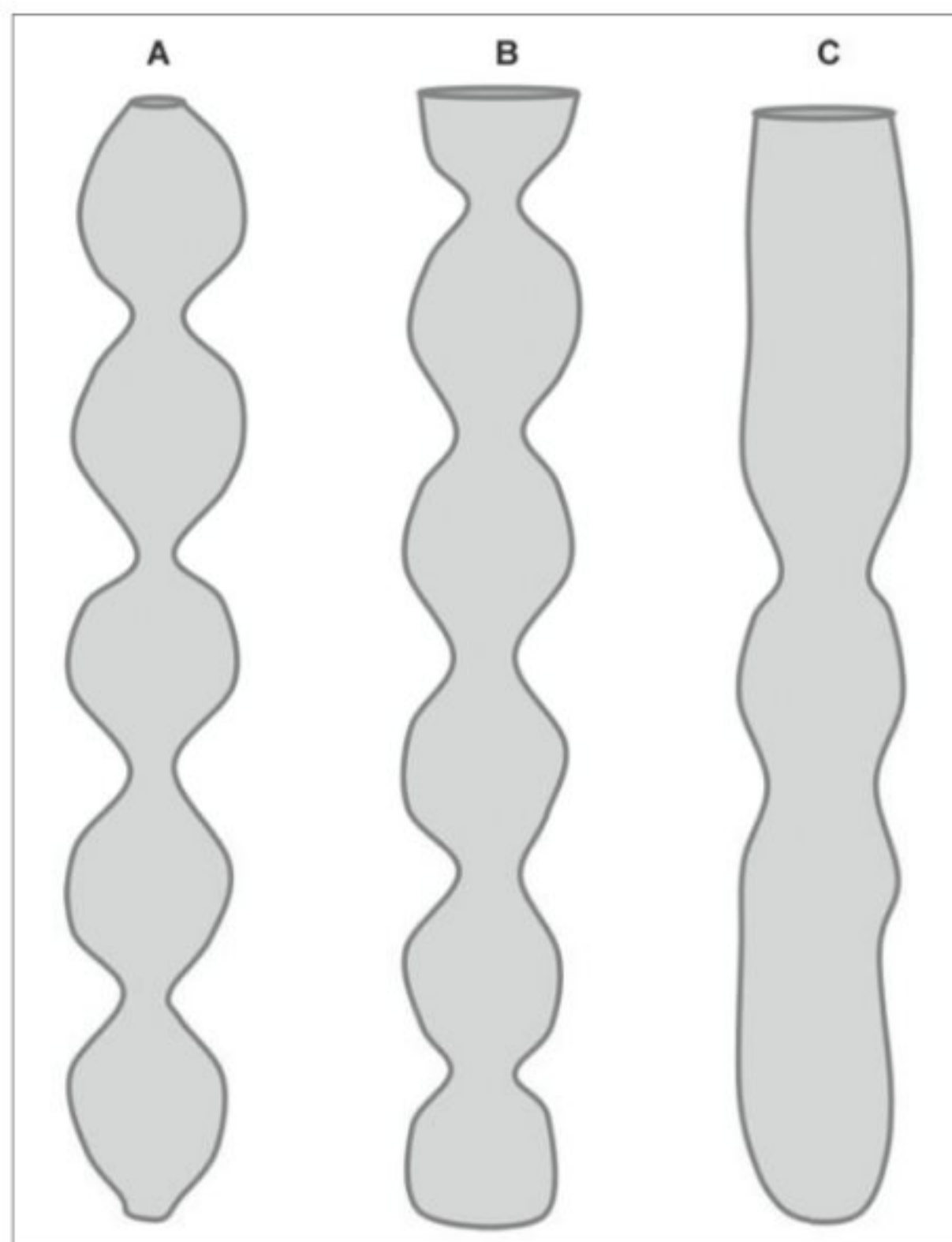


FIG. 23.7 Movimento peristáltico.

tas reflexas locais, como pela ação direta do sistema nervoso autônomo. Esses reflexos locais envolvem circuitos neurais muito pequenos, associados aos gânglios microscópicos (principalmente parassimpáticos) existentes nas paredes do trato digestório, onde as fibras aferentes fazem sinapses com neurônios motores, gerando respostas rápidas, que independem da influência do SNC. Entretanto, tais respostas podem ser posteriormente moduladas por impulsos centrais.

MOVIMENTOS DO ESTÔMAGO

O estômago tem três funções básicas: armazenar grandes quantidades de alimento imediatamente após uma refeição; misturar o bolo alimentar e facilitar a ação das secreções gástricas, dando formação ao **quimo**; e impulsionar o quimo através do piloro para o duodeno. Assim, os movimentos típicos do estômago são o movimento peristáltico de propulsão e o movimento de mistura.

Durante o armazenamento no estômago, o bolo alimentar é submetido à ação do suco gástrico, iniciando o processo de digestão das proteínas nele contidas. A permanência de um alimento com conteúdo protéico no estômago pode se estender por 4 horas ou mais, sendo o movimento de mistura fundamental para a eficiência da ação enzimática e a formação do quimo durante esse período.

No movimento de mistura do estômago, ondas peristálticas fracas e ondulações se propagam ao longo da parede gástrica a cada 20 segundos. Elas se iniciam em qualquer parte do corpo do estômago e se propagam por distâncias variáveis, em direção ao antro.

No estômago, o bolo alimentar sofre a ação do suco gástrico, transformando-se em um *quimo muito ácido*. Entretanto, o conteúdo duodenal não pode ser tão ácido, e, por isso, uma grande quantidade de quimo passando para o duodeno deflagra um reflexo para inibir as ondas peristálticas de esvaziamento gástrico, lentificando a entrada do quimo no duodeno. Este reflexo envolve a ação do nervo vago. Este reflexo também é desencadeado quando o *quimo é rico em gorduras*, a fim de diminuir a sua velocidade de entrada no duodeno, aumentando a eficiência da emulsificação das gorduras. Assim, a taxa do esvaziamento gástrico depende da quantidade de quimo que o duodeno tem condição de processar ou digerir.

MOVIMENTOS DO INTESTINO DELGADO

Os movimentos relacionados com a função do intestino delgado também são o peristáltico de propulsão e o de mistura. A distensão de qualquer parte do intestino delgado pelo quimo desencadeia uma onda peristáltica que se propaga longitudinalmente, iniciando o *movimento propulsivo*, além de surgirem movimentos segmentares, que mantêm o quimo em permanente mistura. O conteúdo do intestino delgado é conduzido para o intestino grosso, após a quase completa absorção dos nutrientes do quimo, restando apenas os resíduos que deverão ser excretados através das fezes.

A propagação das ondas peristálticas pelo intestino delgado gera uma pressão sobre o quimo, que empurra as válvulas ileoceais (Fig. 23.5), desencadeando o *reflexo gastroileal* (abertura da válvula ileocecal em resposta ao movimento peristáltico gerado pela entrada do alimento no estômago), permitindo a sua passagem para o colo, promovendo o esvaziamento do intestino delgado. Esta válvula impede o retorno do conteúdo cólico para o intestino delgado. Quando o colo está muito cheio, os sinais nervosos através do plexo mioentérico podem inibir o peristaltismo, tornando lento ou interrompendo o esvaziamento do íleo. O trânsito do alimento no intestino delgado se estende por 4 a 10 horas.

MOVIMENTOS DO COLO

Os movimentos do intestino grosso são: movimento de mistura, movimento propulsivo e defecação. O *movimento de mistura* é semelhante ao movimento de segmentação do intestino delgado, mas ocorre de modo mais lento. Os movimentos propulsivos são movimentos peristálticos típicos.

A *defecação* é causada por um movimento reflexo que provoca o esvaziamento do reto e das partes mais inferiores do colo. Ocorre em resposta ao enchimento da ampola retal, deflagrando o *reflexo de defecação*. Este desencadeia o aumen-

to do peristaltismo ao longo de todo o trato gastrointestinal e o relaxamento do esfíncter externo do ânus (constituído por musculatura esquelética). A contração voluntária desse esfíncter pode inibir o reflexo da defecação.

Tipos Especiais de Movimentos GI

Há alguns dos movimentos do trato digestório que são considerados especiais, porque não são de ocorrência regular, surgindo em situações específicas. São eles: o antiperistaltismo e o vômito, os reflexos gastrocólicos e os duodenocólicos, o reflexo peritoneal e o reflexo mucoso.

O *antiperistaltismo* e o *vômito* são movimentos de defesa do revestimento visceral. Quando alguma substância irritante penetra no tubo digestório, surge um aumento da secreção local de muco, seguido de forte contração antiperistáltica, no sentido ânus-boca. Porém, em condições normais, o conteúdo intestinal não pode voltar do colo para o intestino delgado, devido à válvula ileocecal, mas pode ocorrer o retorno para o estômago de todo o conteúdo contido ao longo do intestino delgado.

Os *reflexos gastrocólico e duodenocólico* são desencadeados pelo aumento do grau de enchimento do estômago e do duodeno, que, por sua vez, transmitem sinais descendentes pelo plexo mioentérico, até o colo. Isso provoca uma excitabilidade aumentada de todo o colo, o que dá início a movimentos de massa e ao reflexo de defecação.

O *reflexo peritoneal* é o evento que resulta da irritação do peritônio por qualquer causa: por secção durante cirurgia abdominal, por infecção do peritônio ou por golpe forte sobre o abdome capaz de provocar trauma. Tal reflexo provoca forte excitação simpática e inibe a atividade gastrointestinal, reduzindo a velocidade de progressão do quimo ao longo do tubo digestório.

O *reflexo mucoso* é produzido em resposta a qualquer irritação no interior da víscera ou sua distensão, e comumente excita, em lugar de inibir, o sistema nervoso intrínseco do intestino, causando a diarreia.

SECREÇÕES DIGESTIVAS

Nas paredes de todos os órgãos do trato gastrointestinal há vários tipos celulares cuja função é liberar algum tipo de produto digestivo. Desde a sua entrada na boca até a saída dos resíduos da digestão, o alimento é envolvido em muco, que é produzido em células mucosas distribuídas ao longo do trato, e, na maior parte deste trajeto, o alimento é submetido à ação de diversas enzimas e outros produtos. Este processamento integrado leva à formação dos produtos digestivos que devem ser absorvidos, os nutrientes. A Tabela 23.1 apresenta um resumo das secreções digestivas, as enzimas e os seus respectivos substratos, os produtos gerados e o pH ideal para ação de cada uma.

TABELA 23.1 Secreções digestivas e suas ações enzimáticas

Secreção digestiva	Enzima	pH ótimo	Substrato	Produtos
Saliva	Ptialina	neutro	polissacarídeos	maltose
Suco gástrico	Pepsina	ácido	proteínas	oligopeptídios
Suco pancreático	Quimiotripsina Tripsina Amilopepsina RNAse DNAse Lipase	alcalino alcalino alcalino alcalino alcalino alcalino	proteínas proteínas polissacarídeos RNA DNA lipídios	peptídios peptídios maltose ribonucleotídeos desoxirribonucleotídeos glicerol e ácidos graxos
Suco intestinal ou entérico	Carboxipeptidase Aminopeptidase Dipeptidase Maltase Sacarase Lactase	alcalino alcalino alcalino alcalino alcalino alcalino	oligopeptídios oligopeptídios dipeptídios maltose sacarose lactose	aminoácidos aminoácidos aminoácidos glicose glicose e frutose glicose e galactose

Secreção Salivar

A presença de alimento na boca, bem como a visualização e a percepção do aroma do mesmo, estimulam as glândulas salivares a secretar saliva, que é um líquido rico em sais (potássio, bicarbonato, íon tiocianato etc.), muco lubrificante e outras substâncias, contendo também enzimas. Os sais da saliva têm a função de neutralizar as substâncias ácidas, mantendo o pH neutro (7,0) ou levemente ácido na boca, que é a condição ideal para a ação da ptialina. Além disso, o íon tiocianato encontrado na saliva funciona como bactericida. Durante a mastigação, a boca recebe uma **saliva digestiva** que, além de todos os seus componentes normais, contém **amilase salivar** ou **ptialina**, enzima que digere o amido e outros polissacarídeos (como o glicogênio), reduzindo-os a moléculas de maltose e sacarose, que são dissacarídeos (com duas moléculas de glicídios). A saliva é secretada pelas glândulas parótidas, submandibulares, sublinguais e pelas pequenas glândulas salivares da boca. A produção da saliva é regulada por mecanismos nervosos, desencadeados por impulsos enviados pelos núcleos salivatórios superior e inferior do tronco cerebral, e que são conduzidos pelas fibras motoras autônomas do **nervo facial** (VII par craniano) e do **nervo glossofaríngeo** (IX par craniano). A secreção da saliva digestiva resulta de três tipos diferentes de mecanismos: psíquico, gustativo e gastrointestinal.

O **mecanismo psíquico** é desencadeado por algum tipo de estimulação indireta, como as estimulações visual e olfativa, e envolve o encaminhamento da informação indireta sobre o alimento para os núcleos salivatórios, implicando, portanto, estruturas supra-segmentares (cerebrais). O **mecanismo gustativo** resulta da presença do alimento na boca, sendo desencadeado por estímulos que agem diretamente sobre os núcleos salivatórios. Distribuídas na superfície da língua há dezenas de papilas gustativas, que contêm células sensoriais ou receptoras. Cada

grupo celular é especializado na captação de um dos quatro sabores primários: amargo, azedo ou ácido, salgado e doce. Da combinação desses sabores resultam centenas de diferentes sabores. Tais grupos de receptores gustativos se distribuem de forma heterogênea na superfície da língua. O **mecanismo gastrintestinal** é deflagrado por estímulos devido à presença de substâncias irritativas no trato gastrintestinal, especialmente no estômago e duodeno, sendo o prenúncio do reflexo do vômito.

Secreções Esofagianas e Gástricas

A secreção esofagiana é o muco e, como em todo o trato gastrintestinal, suas funções são proteger o trato digestório contra lesões, facilitar e acelerar o trânsito do bolo alimentar.

O estômago libera cerca de 2.000 ml de suco gástrico por dia, um líquido claro, transparente, altamente ácido, que contém basicamente **muco**, **ácido clorídrico (HCl)**, **enzimas** (pepsina, principalmente) e sais. A mucosa gástrica também produz o fator intrínseco responsável pela absorção da vitamina B₁₂.

O suco gástrico contém HCl, enzimas, sais e muco.

O **HCl** é um ácido forte e torna o pH do interior do estômago muito baixo, entre 0,9 e 2,0. Atua sobre os tecidos e proteínas dos alimentos, rompendo as junções intercelulares, complementando a fragmentação mecânica iniciada pela mastigação, além de degenerar as proteínas, para facilitar a ação das enzimas proteolíticas.

O **muco gástrico** funciona como lubrificante para o trânsito do bolo alimentar, além de proteger a mucosa gástrica da agressão do suco gástrico, isto é, contra a acidez do próprio

HCl liberado, que é bastante corrosivo. Entretanto, as células da mucosa gástrica estão sempre sendo lesadas e mortas pela ação do suco gástrico, apesar da densa camada de muco, exigindo um processo constante de regeneração da mucosa. O desequilíbrio entre a agressão e a proteção/regeneração da mucosa é um fator decisivo na origem da gastrite e da úlcera gástrica.

A **pepsina** é secretada na forma de **pepsinogênio**, que é inativo. Por ação do HCl, o pepsinogênio transforma-se em pepsina, na luz do estômago. A **pepsina** é uma enzima ativa que catalisa a hidrólise das moléculas protéicas, promovendo o rompimento das ligações peptídicas que unem os aminoácidos, gerando oligopeptídios (pequenos polipeptídios e dipeptídios) e aminoácidos livres. Essa enzima inicia a digestão das proteínas, processo que é complementado pelas enzimas proteolíticas do intestino delgado.

O HCl promove a transformação de pepsinogênio em pepsina.

No estômago há também liberação de uma lipase, a **lipase gástrica**, enzima que digere gorduras, mas devido à pequena quantidade secretada, a sua contribuição na digestão das gorduras é ínfima.

As **glândulas gástricas** (Fig. 23.4b) se distribuem por toda a superfície da mucosa gástrica e suas células secretoras liberam seus conteúdos, que alcançam esta superfície através dos canículos glandulares. As células **cervicais** secretam muco, as células **principais** ou **pépticas** secretam pepsinogênio e as **parietais** ou **oxínticas** liberam ácido clorídrico.

As glândulas gástricas satisfazem as duas funções básicas do processo digestivo, pois secretam enzimas, para digerir os alimentos, e secretam o muco, que facilita o trânsito do bolo alimentar. As secreções são coordenadas pela presença dos alimentos, a qual determina a taxa secretória em função da quantidade dos componentes alimentares.

A superfície do **antro** apresenta também as **células G**, produtoras de **gastrina**, um **hormônio** que estimula, por via sanguínea, a liberação de HCl.

A gastrina é um hormônio que estimula a liberação de HCl.

As secreções gástricas são reguladas por mecanismos nervosos e hormonais. A regulação nervosa é realizada através do sistema parassimpático (nervo vago) e a secreção hormonal, pela gastrina, que é estimulada pela presença de determinados alimentos, tais como álcool, café, chá etc. A quantidade de quimo no duodeno também regula a produção das secreções gástricas, reduzindo-a quando esta parte do intestino delgado se encontra repleta, retardando o esvaziamento gástrico. Assim, há três fases na regulação da secreção gástrica: a **cefálica**, a **gástrica** e a **intestinal**. A **fase cefálica** é relacionada a mecanismos neurogênicos, ou seja, com impulsos nervosos iniciados antes de o alimento chegar ao estômago. A **fase gástrica** é um mecanismo hormonal, secreção que ocorre

enquanto o alimento está no estômago, em especial o mecanismo da gastrina. A **fase intestinal** envolve os mecanismos mioentérico e hormonal, ambos de origem intestinal, que, em geral, contribui com 10% da secreção total de gastrina. O duodeno secreta hormônios que atingem o estômago pelo sangue e vão intensificar a secreção gástrica.

Secreções Pancreáticas

O pâncreas produz o suco pancreático, composto de enzimas, água e grande quantidade de bicarbonato para a digestão dos alimentos. É responsável pela hidrólise da maioria dos componentes alimentares, tais como carboidratos, proteínas, gorduras e ácidos nucleicos. As enzimas tripsina, a quimiotripsina e a carboxipolipeptidase são enzimas proteolíticas (ou proteases) e digerem proteínas, e as nucleases (ribonuclease e desoxirribonuclease) agem sobre os ácidos nucleicos. O amido é digerido pela amilase pancreática e as gorduras pela lipase pancreática.

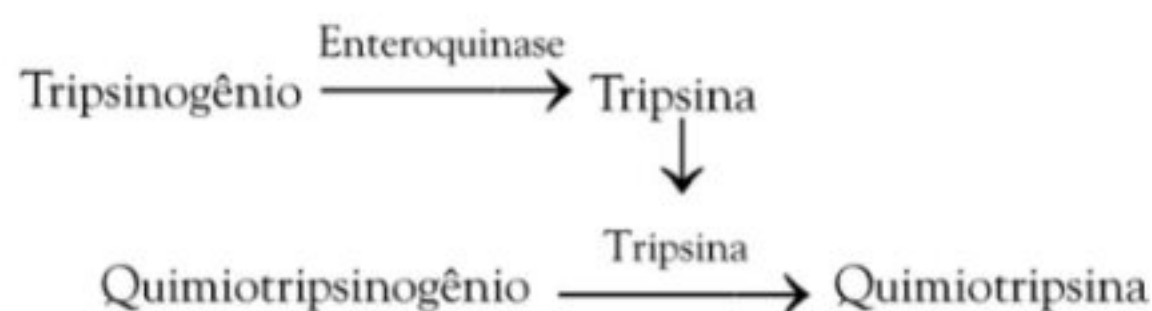
Suco pancreático = amilase + tripsinogênio + quimiotripsinogênio + ribonuclease + desoxirribonuclease + lipase pancreática + bicarbonato.

O elevado conteúdo de **bicarbonato** do suco pancreático faz com que o seu pH seja alto, variando de 8,5 a 9,0. A função do bicarbonato é neutralizar o quimo ácido oriundo do estômago, quando da sua chegada ao duodeno; o quimo apresenta um pH extremamente baixo, devido à presença do HCl.

A **amilase pancreática** quebra a molécula de amido, reduzindo-a a moléculas de maltose, glicose e amilopectina, e a **lipase pancreática** hidrolisa as moléculas de gordura, gerando ácidos graxos e triacilgliceróis, que se desdobram em glicerol e álcool.

As enzimas **ribonuclease** e **desoxirribonuclease** atuam, respectivamente, sobre os ácidos ribonucleicos e desoxirribonucleicos, separando seus nucleotídeos.

Na realidade, o suco pancreático contém **tripsinogênio** e **quimiotripsinogênio**, que são duas pró-enzimas, sendo as formas inativas das enzimas proteolíticas tripsina e quimiotripsina. Na luz do duodeno, a **enteroquinase**, enzima secretada pelas células da mucosa intestinal, converte o tripsinogênio em tripsina. Esta age então sobre o **quimiotripsinogênio**, contribuindo para a sua conversão em **quimiotripsina**, como mostrado a seguir.



A **tripsina** e a **quimiotripsina** hidrolisam os polipeptídios contidos no quimo, transformando-os em oligopeptídios. A **pepsina**, a **tripsina** e a **quimiotripsina** rompem ligações peptídicas específicas ao longo das cadeias de aminoácidos.

A secreção pancreática tem controle nervoso e hormonal. A secreção estimulada por via nervosa é pequena e ocorre quando os alimentos ainda estão no estômago. Com a sua chegada ao duodeno a produção torna-se copiosa e é estimulada por via hormonal. A presença do quimo ácido promove a produção e a liberação de dois hormônios na mucosa, a **secretina** e a **colecistoquinina**, que agem no pâncreas eliminando o suco pancreático. Assim, são três os mecanismos de regulação da secreção pancreática: o vagal, o mecanismo da secretina e o da colecistoquinina. O **mecanismo vagal** é um efeito secundário da própria estimulação gástrica. A estimulação nervosa que age sobre o estômago age sobre o pâncreas, estimulando a sua secreção. O **mecanismo da secretina** depende do hormônio duodenal que estimula a secreção pancreática por via sangüínea. A liberação desse hormônio se deve ao pH muito ácido do quimo vindo do estômago. O **mecanismo da colecistoquinina** envolve a ação deste hormônio, que também é produzido no duodeno, mas está mais relacionado à secreção das enzimas pancreáticas, bem como com a secreção da bile pela vesícula biliar.

Secreção e Funções Hepáticas

As células hepáticas produzem a bile, que é composta de sais biliares, água, bilirrubina, colesterol, lecitina, ácidos graxos e eletrólitos. A bile é conduzida ao duodeno, onde age como detergente sobre as gorduras, emulsificando-as e transformando-as em diminutos glóbulos, para facilitar a ação das lipases.

Bile = colesterol + sais biliares + bilirrubina + outros metabólitos.

A gordura alimentar, tanto dos alimentos animais quanto vegetais, é uma gordura neutra, constituída por triglicerídeos. Depois de ser digerida pela lipase pancreática, é reduzida a glicerol, ácidos graxos, fosfolipídios e colesterol. As moléculas de sais biliares juntam-se formando micelas, glóbulos esféricos que fixam os lipídios e os transportam pelo segmento jejunoileal para absorção, onde os sais biliares são reabsorvidos.

O número de funções hepáticas é muito grande, sendo um órgão versátil e envolvido com diversas atividades realizadas por outros órgãos. Dentre as diversas funções hepáticas podemos citar:

- 1) Remover moléculas de glicose do sangue para sintetizar glicogênio; armazenar o glicogênio para reconvertê-lo em glicose, quando necessário, para devolver à circulação;
- 2) Armazenar ferro, cobre e certas vitaminas em suas células;
- 3) Secretar bile;
- 4) Metabolizar lipídios, hormônios e outras substâncias endógenas;
- 5) Sintetizar colesterol, gordura, várias das proteínas presentes no sangue (albumina, globulinas transportadoras

de hormônios etc.), fatores imunológicos e de coagulação;

- 6) Degradar quase todas as drogas, aromatizantes, pigmentos, álcool e outras substâncias tóxicas, auxiliando na desintoxicação do organismo;
- 7) Metabolizar e eliminar bilirrubina pela bile.

Secreções do Intestino Delgado

A mucosa do intestino delgado secreta o **suco entérico**, de pH aproximadamente neutro e que contém *enzimas importantes, além de água, eletrólitos e muco*. Uma dessas enzimas é a **enteroquinase**, que converte o tripsinogênio em tripsina. As outras enzimas vão realizar a fase final da digestão dos carboidratos, proteínas e gorduras. São elas: a sucrase, a maltase e a lactase; as peptidases e as lipases. O muco é secretado pelas glândulas de Brünner (glândulas duodenais), encontradas no duodeno e em outras partes. A **sucrasede**, a **maltasede** e a **lactasede** hidrolisam dissacarídeos do quimo em monossacarídeos, sendo estes o produto final da digestão dos carboidratos.

As **peptidases** terminam a digestão das proteínas, conduzindo os oligopeptídios (pequenos polipeptídios e dipeptídios) a aminoácidos livres, que são absorvidos pelas células intestinais, sendo entregues ao sangue portal.

A regulação da secreção do intestino delgado é feita por reflexos nervosos locais e por mecanismo hormonal, alguns ainda não esclarecidos.

Secreções do Intestino Grosso

O intestino grosso não desempenha funções digestivas, sendo o muco a sua única secreção significativa. Toda a sua mucosa é revestida com células secretoras de muco que suprem a lubrificação para a passagem das fezes desde a válvula ileocecal até o ânus, ao mesmo tempo que protege o intestino da digestão por enzimas oriundas do intestino delgado. É o local de absorção de água (ingerida e da própria secreção digestiva). Esta absorção aquosa ao longo do intestino grosso é responsável pela consistência das fezes.

A DIGESTÃO

Podemos dividir as funções do trato digestório em: trânsito dos alimentos, secreções digestivas e absorção dos alimentos digeridos e, por último, excreção dos resíduos alimentares. Cada parte do trato digestório tem funções específicas, numa sequência adequada de eventos, de modo que os alimentos tenham uma velocidade própria para o processo de desdobramento até o ponto exato em que estejam em condições de serem absorvidos, isto é, na forma de substâncias simples como glicose, aminoácidos, ácidos graxos, eletrólitos e vitaminas, além de água.

As enzimas responsáveis pela digestão das proteínas degradam-nas até a obtenção de seu elemento básico, o ami-

noácido. As lipases atuam sobre as gorduras, decompondo-as até a condição de ácido graxo e glicerol. As amilases extraem do amido a glicose e a maltose. Para que isto ocorra, o trato digestório possui processos auto-reguladores de seus movimentos, de suas secreções e da excreção de resíduos.

Mesmo antes de colocar o alimento na boca, as secreções salivar e de suco gástrico são iniciadas por mecanismos neurogênicos, que envolvem estímulos indiretos, como visuais e olfativos. Ao entrar na boca, o alimento sofre a ação da amilase salivar. Na boca se forma o bolo alimentar, que é o alimento mastigado contendo produtos da digestão parcial do amido. À medida que desce pelo esôfago, o bolo alimentar vai deslizando pela mucosa, cada vez mais envolvido por muco. Chegando ao estômago, sofre a ação do suco gástrico. A presença do alimento no estômago aumenta a liberação de suco gástrico, tanto por ação nervosa como hormonal. A ação da gastrina aumenta a liberação de HCl, cuja presença é fundamental para a ação da pepsina sobre as proteínas. Este ácido age rompendo as ligações intercelulares e degradando as proteínas. No estômago também ocorre quebra de algumas moléculas gordurosas, por efeito da lipase aí existente. O *bolo alimentar* pode permanecer no estômago por muito tempo (quatro horas ou mais) e, após ser misturado com o suco gástrico, transforma-se em uma massa semilíquida acidificada, o *quimo*. Ao passar pelo piloro, o quimo cai no duodeno, onde ocorre a maior parte da digestão. Neste segmento, o quimo deflagra um reflexo visceral que inibe as ondas peristálticas de esvaziamento gástrico, até que as secreções pancreáticas reduzam a sua acidez. Mecanismo semelhante acontece no duodeno, quando o quimo é rico em gorduras. Neste caso, a diminuição do trânsito através do intestino delgado aumenta o tempo de ação dos sais biliares sobre as gorduras, intensificando a emulsificação destas. Assim, a taxa de esvaziamento gástrico varia com a quantidade e a acidez do quimo, e também com a capacidade de processamento principalmente do duodeno, já que a digestão do quimo ocorre predominantemente no duodeno e nas primeiras porções do jejuno.

No duodeno, o quimo sofre a ação da bile e do suco pancreático (que chegam pelo colédoco), e do suco entérico. Os sais biliares agem sobre as gorduras como um “detergente”, emulsificando-as e fragmentando-as em microgotas, ajudando as lipases pancreáticas do suco entérico. Assim, no intestino, o quimo é misturado e impulsionado pelos movimentos peristálticos, ao mesmo tempo que este é processado pela bile, enzimas e outras secreções, sendo transformado em quilo. A digestão efetiva dos lipídios ocorre no intestino delgado, gerando glicerol e ácido graxo. Nas células da mucosa intestinal, os ácidos graxos são transformados em triacilgliceróis (triglicerídeos) e envolvidos por uma camada de proteínas, formando os *quilomícrons*, que passam para os vasos linfáticos, caindo depois na corrente sangüínea. Enquanto isto, os carboidratos são desdobrados em glicose e frutose, e as proteínas em aminoácidos, moléculas que são absorvidas na

corrente sangüínea dos capilares intestinais, terminando na circulação portal, que as leva para o fígado.

Ao final da digestão dos alimentos, os produtos obtidos são absorvidos quase completamente no jejunoíleo, por transportes ativos ou passivos, restando à porção final do trato digestório, o intestino grosso, a função de absorver água para dar consistência às fezes. Além disso, íons e vitaminas também são aí absorvidos.

Distúrbios Comuns do Sistema Digestório

Os distúrbios comuns que acometem o sistema digestório são: náuseas e vômitos, úlcera péptica, diarreia, flatulência e constipação intestinal.

NÁUSEAS E VÔMITOS

O **vômito** é a eliminação por via oral de conteúdo gastrintestinal, sobretudo quando a mucosa gástrica ou duodenal se torna excessivamente irritada, distendida ou mesmo excitada. É a maneira como o tubo gastrintestinal superior se livra de seus conteúdos indesejados. Os impulsos nervosos gerados pela irritação mucosa são transmitidos pelo vago ao centro bilateral do vômito no bulbo (tronco encefálico), que se situa próximo ao núcleo dorsal do vago, deflagrando respostas motoras reflexas com movimentos antiperistálticos e contrações abdominais, diafragmáticas e faríngeas típicas do vômito. Este também pode ser gerado por estímulos não-viscerais, tais como situações de forte emoção, odores, cinetose (que causa vômitos por movimento), a visão de cena desagradável, algum tipo de inflamação das meninges (meningite), encefalites, drogas etc. Pode ser iniciado por impulsos oriundos de áreas acima do centro do vômito, em vez de estímulos gastrintestinais, inclusive no córtex cerebral, pois o vômito é um processo que pode ser iniciado voluntariamente. Entretanto, a deflagração dos eventos musculares que causam o vômito precisa de estimulação de pontos no nível do tubo gastrintestinal alto. A simulação repetida das contrações do vômito termina por provocar o início do reflexo, da mesma forma que a introdução de algum objeto longo até o fundo na boca. A cinetose resulta de movimentos rápidos do corpo ou da cabeça. O movimento da cabeça estimula os receptores vestibulares (no labirinto), que enviam impulsos para os núcleos vestibulares, que chegam até o centro do vômito, desencadeando o reflexo.

A primeira fase do **ato do vômito** envolve os seguintes acontecimentos fisiológicos: (1) uma inspiração profunda; (2) elevação do osso hióide e da laringe, que mantém aberto o esfíncter cricoesofágico; (3) o fechamento da glote; e (4) a elevação do palato mole para fechamento dos cóanos. Na segunda fase, ocorre uma forte contração do diafragma para baixo e contração simultânea dos músculos abdominais, comprimindo o estômago entre essas duas musculaturas (do diafragma e abdome). A pressão intragástrica aumentada causa

o relaxamento da válvula cárdia, permitindo a expulsão do conteúdo do estômago para o esôfago.

A **náusea** é a sensação de prenúncio do vômito, e é uma sensação desagradável acompanhada do reconhecimento da possibilidade da ocorrência de episódio de vômito. É desencadeada pelos mesmos estímulos que causam vômitos, não sendo, no entanto, a resposta central tão intensa ao ponto de chegar a deflagrar o evento final, o vômito.

ÚLCERA PÉPTICA

A úlcera péptica é uma área de escoriação da mucosa gástrica causada pela ação digestiva do suco gástrico. O local mais freqüente situa-se nos dois primeiros centímetros do duodeno. Além disso, ocorre, freqüentemente, na pequena curvatura do antro do estômago, onde os sucos gástricos refluem. A causa básica da **ulceração péptica** é o excesso de secreção de suco gástrico, em relação ao grau de proteção oferecida pela barreira da mucosa gastrintestinal e a neutralização do ácido pelos sucos duodenais. Como mencionado anteriormente, todas as áreas expostas, normalmente, ao suco gástrico estão bem supridas de glândulas mucosas, começando com as glândulas mucosas da porção inferior do esôfago e incluindo as glândulas mucosas gástricas e as glândulas de Brünner (da porção superior do duodeno), que secretam muco altamente alcalino. Além da proteção da mucosa pelo muco, o duodeno é protegido, também, pela alcalinidade das secreções do intestino delgado, especialmente pela secreção pancreática, que contém grandes quantidades de bicarbonato (HCO_3), que neutraliza o HCl e desativa a pepsina (para evitar a digestão da mucosa). Dois mecanismos adicionais asseguram a neutralização dos sucos gástricos: (1) quantidades excessivas de ácido no duodeno desencadeiam reflexos nervosos e hormonais, inibindo a secreção gástrica e a peristalse do estômago; (2) a presença de H^+ no intestino delgado libera a secretina da mucosa intestinal, que passa, através do sangue, para o pâncreas, promovendo a liberação de suco pancreático.

FLATULÊNCIA

As bactérias intestinais produzem gases, mas há ainda duas outras fontes de flatulência, a deglutição (aerofagia) ou a passagem de gases do sangue para o intestino. Embora alguns alimentos estejam relacionados com maior formação de gases pelas bactérias, na verdade as pessoas que apresentam flatulência constante possuem movimentos intestinais rápidos, não dando tempo para que os gases sejam absorvidos. A ansiedade associada aos hábitos de fumar ou falar demasiadamente rápido também contribui para a flatulência.

DIARRÉIA

É o resultado da movimentação rápida do material fecal através do intestino grosso, sendo, geralmente, associada a infecções intestinais, intoxicações alimentares e distúrbios emocionais. São as causas mais comuns de diarreia: enterite, causa psicogênica e colite ulcerativa. A **enterite** é causada por infecção por vírus ou bactérias no tubo intestinal. Na diarreia infecciosa comum, a infecção é mais extensa no intestino grosso e na extremidade distal do intestino delgado. A infecção deixa a mucosa altamente irritada, aumentando grandemente o seu índice de secreção. A **diarreia psicogênica** acompanha períodos de tensão nervosa, sendo ocasionada pelo estímulo excessivo de sistema parassimpático, que aumenta a secreção do muco no colo distal e a motilidade do mesmo. Na **colite ulcerativa**, extensas áreas das paredes do intestino grosso tornam-se ulceradas. Da mesma forma que na diarreia psicogênica, isso está freqüentemente associado a estados de tensão nervosa. A motilidade do colo ulcerado é freqüentemente tão grande que o movimento da massa fecal ocorre durante a maior parte do tempo, em vez dos 10 a 20 minutos habituais por dia. Da mesma forma, as secreções do colo apresentam-se altamente aumentadas.

CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

A constipação ou “prisão de ventre” significa o movimento lento das fezes através do intestino e está, freqüentemente, associada a uma grande quantidade de fezes secas e endurecidas, no colo descendente, que se acumulam devido ao longo tempo disponível para absorção de líquidos.

Uma causa freqüente da constipação intestinal é relacionada com hábitos de defecação irregulares, desenvolvidos com a prolongada inibição dos reflexos normais de defecação. Outra causa é o uso de laxativos em excesso, para substituir a função intestinal natural. Neste caso, os reflexos naturais tornam-se cada vez mais fracos e, com o passar do tempo, o colo torna-se atônico. Pode resultar também do espasmo de um pequeno segmento do sigmóide. É importante lembrar, que, normalmente, a motilidade do intestino grosso é fraca; assim, mesmo um pequeno grau de espasmo é capaz de ocasionar séria constipação. Este efeito ocorre, freqüentemente, na denominada *síndrome do cólon irritável*, em que o espasmo intestinal ocasiona constipação e o subsequente aparecimento de fezes pequenas, endurecidas, freqüentemente associadas a dores abdominais em cólica. Nesta síndrome há episódios de constipação repetidos, alternados por episódios de diarreias.

V

FISIOLOGIA DO COMPORTAMENTO E ESTRESSE

Ciclo Sono-Vigília

Apesar de sua pequena dimensão, o tronco encefálico é uma estrutura que reúne uma quantidade significativa de funções básicas, sendo sua estrutura interna bastante diversificada. Além das vias ascendentes e descendentes, que conectam o cérebro às áreas segmentares, e um grande contingente de feixes de fibras transversais, ele contém: os núcleos dos nervos cranianos, de fácil distinção em cortes transversais; os núcleos que fazem parte do sistema extrapiramidal (núcleo rubro, substância negra, oliva bulbar etc.), também visíveis em cortes simples; e, entre outros, os núcleos da **formação reticular**, somente observados após tratamento histológico adequado.

Alguns núcleos da formação reticular têm como função o controle do ciclo da atividade consciente, ou seja, o ciclo do sono-vigília. Neste capítulo, as relações desses núcleos com o córtex serão discutidas, bem como os aspectos particulares dos períodos de sono. Para finalizar, algumas considerações sobre a relação do sono com a memória e alguns transtornos do sono serão feitas.

A FORMAÇÃO RETICULAR

O termo formação reticular (FR) designa o conjunto de fibras brancas que se entrecruzam ricamente no nível do tronco encefálico, entremeando corpos celulares neuronais de diferentes dimensões e aspectos, formando um padrão anatômico com aspecto de rede. Essa estrutura reticulada ultrapassa os limites do tronco encefálico, se estendendo desde os níveis mais altos da medula cervical até a base do diencéfalo. Em termos filogenéticos, a FR é muito antiga e se conecta com as diversas regiões do SNC: medula, cerebelo, núcleos talâmicos, hipotálamo, córtex cerebral etc., e em espécies mais primitivas, a FR representa quase a totalidade do neuroeixo.

A FR é uma estrutura do tronco encefálico formada por fibras que se entrecruzam profusamente e entremeiam corpos neuronais de diferentes dimensões e aspectos, formando um reticulado.

Os corpos celulares que compõem a FR se agrupam em pequenas regiões da mesma. Embora os limites dessas regiões não sejam tão bem definidos como no caso dos núcleos

de nervos cranianos, elas são consideradas como núcleos da FR, já que cada uma reúne corpos dos neurônios associados a uma mesma função.

Na FR são encontrados dois tipos de neurônios com funções distintas: os neurônios magnocelulares ou gigantocelulares e os parvocelulares. Os **neurônios magnocelulares** apresentam corpos de grandes dimensões e axônios longos, que se bifurcam em direção cortical e medular, fazendo a integração entre os níveis segmentares e supra-segmentares, nos dois sentidos. São neurônios, principalmente, de projeção. Os **neurônios parvocelulares** apresentam corpos pequenos, sendo seus dendritos e axônios curtos e altamente ramificados, caracterizando a função de associação típica dos neurônios internunciais.

Por interesse didático, a FR pode ser dividida em duas porções fundamentais, de acordo com o eixo integrativo: a FR ativadora ascendente e a FR descendente.

Formação Reticular Ativadora Ascendente

É o conjunto de áreas reticulares (mesencefálicas, pontinas e bulbar superior) de onde se originam fibras que ascendem para áreas supra-segmentares, sendo responsável pela ativação difusa do córtex cerebral e de estruturas subcorticais encarregadas da reação de despertar. Essas áreas serão discutidas mais apropriadamente na próxima seção.

Formação Reticular Descendente

É formada por um centro pontino e um outro bulbar. O pontino funciona como um centro ativador da atividade motora reflexa, e o bulbar, como centro inibitório. São centros reguladores do tônus muscular, tendo importante papel no controle da função motora antigravitacional envolvido com a postura bípede e a locomoção.

SISTEMA RETICULAR ATIVADOR ASCENDENTE (SRA)

A denominação “sistema reticular ativador ascendente” se refere ao conjunto formado por todas as áreas reticulares

e suas respectivas fibras, que são envolvidas com a ativação do córtex cerebral. Há duas importantes áreas da FR de onde se originam fibras de ativação do córtex cerebral: a mesencefálica e a talâmica, que são responsáveis, respectivamente, pelos graus de consciência e atenção.

A estimulação da **formação reticular mesencefálica** (FRM) acorda instantaneamente um animal. Tal estimulação é capaz de produzir a ativação generalizada do córtex cerebral, núcleos talâmicos, núcleos da base, hipotálamo, além de porções do bulbo e da medula espinhal. Por outro lado, lesões da FRM (por tumor, hemorragia ou encefalite letárgica) levam ao coma.

A FRM é basicamente responsável pelo estado de vigília normal, o qual resulta de uma dessincronização elétrica cortical. Essa dessincronização caracteriza a heterogeneidade da atividade elétrica em que se encontra o cérebro durante a vigília, já que a intensidade do processamento de informações é amplamente diversificada em todos os níveis corticais e subcorticais. Essa heterogeneidade depende da *atividade elétrica cortical básica*, ou de um “*tônus cortical*”, que é conferida pelas descargas do SRA.

A **formação reticular talâmica** (FRT) compõe o **sistema tálamo-cortical** e tem duas funções específicas: o repasse da maior parte dos sinais facilitadores difusos procedentes do mesencéfalo a todas as partes do córtex, *provocando ativação generalizada*, e a geração de sinais para a *ativação de áreas específicas do córtex* e promoção do fenômeno da atenção.

Ativação do SRA

Tanto estímulos sensoriais diretos quanto corticais são competentes para ativar o SRA e manter ou alterar o estado de sono ou vigília.

A **ativação sensorial** do SRA é devida aos vários feixes sensitivos que fazem conexões com a FR. No trajeto pelo tronco encefálico, os feixes ascendentes, que conduzem informações sensitivas, enviam ramificações colaterais que fazem sinapses nos núcleos da FR. Isto permite que os estímulos sensoriais, vindos diretamente dos receptores, influenciem o estado de consciência. Entre esses feixes podemos citar: os espino-cerebelares, os espino-talâmicos, espino-tectais, auditivos, visuais etc. Porém, certos tipos de estímulos sensoriais são mais potentes que outros na reação do despertar, estando os estímulos dolorosos e os proprioceptivos somáticos nos primeiros lugares nessa escala de potencialidade.

Os estímulos sensoriais mais potentes na reação do despertar são os dolorosos e os proprioceptivos somáticos.

A **ativação cortical** do SRA se deve às inúmeras fibras que descem do córtex para a FR. Uma parte dessas fibras faz estimulação reticular voluntária. Quase todas as áreas do córtex enviam fibras para a FRM, sendo as principais: (1)

região sensório-motora (giros pré e pós-centrais); (2) córtex pré-frontal; (3) giro do cíngulo; (4) hipocampo e outras áreas límbicas; (5) hipotálamo; e (6) núcleos da base do cérebro.

Devido à ativação voluntária do SRA, um estudante consegue manter-se em vigília e estudar a noite toda. O seu propósito de se manter acordado dá origem a sinais corticais ativadores, que são enviados à FRM e, por *feedback*, ativam o próprio córtex, gerando o tônus cortical que garante a sua vigília e a capacidade para o desempenho da atividade intelectual. Por outro lado, a atividade motora também necessita de um elevado grau de vigília e há um grande contingente de fibras que partem do córtex motor para a FR, e daí para os centros motores da medula.

O Sistema Tálamo-cortical (STC)

Como sabemos, o tálamo se localiza na região central do cérebro, sendo a maior estrutura do diencéfalo (Fig. 5.8). É constituído em sua quase totalidade por núcleos, sendo muitos deles circunscritos em áreas anatomicamente bem delimitadas, e, por isto, são chamados de *núcleos principais do tálamo*. Entretanto, também há núcleos pouco delimitados anatomicamente, onde os neurônios se distribuem de forma dispersa, se assemelhando à FR. O STC inclui tanto núcleos principais quanto núcleos da área difusa.

De acordo com a abrangência da ativação cortical efetuada, o STC pode ser dividido em dois componentes: o específico, que inclui núcleos principais, e o inespecífico, relacionado com a área talâmica difusa.

STC ESPECÍFICO

É constituído pelos núcleos talâmicos que se relacionam com áreas específicas do córtex, como é o caso dos núcleos sensoriais ventro-basais e ventro-anteriores (Fig. 5.9). Desses núcleos partem contingentes de fibras nervosas que levam os sinais neles gerados, que terminam principalmente para a camada IV do córtex (Fig. 5.12). Este sistema de fibras está relacionado com a **gênese da atenção** ou *concentração em um objeto (ou assunto) específico*.

Os núcleos talâmicos ventro-basais e ventro-anteriores compõem o STC específico, estando relacionados com a atenção.

STC INESPECÍFICO

Constitui a porção mais alta da FR, que invade o tálamo, dando origem à FRT, sendo formada pelos núcleos: **intralaminares** (Fig. 5.9), que se dispõem entre os núcleos específicos do tálamo; **periventriculares**, que se dispõem ao lado do III ventrículo, sendo núcleos anatomicamente pouco organizados; e **reticulares**, formados por uma fina camada de neurônios difusos, disposta nas superfícies dorsal, anterior e

lateral do tálamo. Todos esses núcleos fazem múltiplas conexões intratalâmicas com os núcleos talâmicos principais e suas fibras ascendentes se conectam com grande parte do córtex (terminando principalmente nas camadas I e II), com exceção de pequenas porções do lobo temporal relacionadas com o sistema límbico. A via espino-talâmica da dor termina neste sistema nuclear.

Os núcleos intralaminares, periventriculares e reticulares do tálamo, nos quais termina a via espino-talâmica da dor, compõem o STC inespecífico.

O córtex responde mais rapidamente à ativação do STC específico do que à do inespecífico. Os sinais enviados pelo primeiro ativam o córtex em 1-2 ms após a saída dos mesmos do tálamo, enquanto a ativação causada pelo segundo apresenta uma latência de 25 ms.

O FENÔMENO DA ATENÇÃO

A vigília pode se apresentar em todas as gradações possíveis, desde o estado de total distração até a vigília extremamente elevada, na qual a pessoa reage instantaneamente a qualquer estímulo sensorial. Essas alterações na gradação da vigília global são principalmente causadas por variações na atividade da FRM.

O controle da atenção geral é exercido pelo mecanismo que controla a vigília, com um centro localizado no mesencéfalo e porção superior da ponte. Já o direcionamento da atenção para aspectos específicos sensoriais imediatos ou memorizados se deve à ativação de áreas específicas do córtex por regiões específicas do tálamo. Tal ativação permite ao indivíduo destacar de forma bem evidenciada um objeto dentre todas as informações que entram pelas vias sensoriais ou que transitam pelo córtex. Assim, o “objeto da atenção” se torna o elemento “em foco”, bem como todo o processamento relacionado com ele. Isto resulta da ativação elétrica reforçada promovida pelo STC específico na área cortical do foco da atenção. Por outro lado, as regiões ativadas do córtex podem controlar seu próprio fluxo de informação, o que é uma outra forma de controle da atenção. Um exemplo disso é o fato de o córtex auditivo poder inibir ou facilitar os sinais provenientes da cóclea, selecionando os sons que devem ocupar o primeiro plano na estimulação do córtex auditivo.

O ELETROENCEFALOGRAMA

O **eletroencefalograma** (EEG) é o registro da atividade elétrica total do cérebro. As **ondas cerebrais** são as ondulações que compõem esse registro elétrico. São ondas que podem ser captadas a partir da superfície do cérebro ou do couro cabeludo.

O EEG é o registro da atividade elétrica total do cérebro, sendo composto por ondulações chamadas de ondas cerebrais.

Na prática, o EEG é um exame realizado através da colocação de eletrodos no couro cabeludo do paciente. Os eletrodos são conectados a um amplificador de voltagem, que aumenta a amplitude do sinal elétrico gerado pelo cérebro, possibilitando a sua apresentação em uma tela ou como registro gráfico. Os aparelhos (eletroencefalógrafos) mais modernos permitem o registro simultâneo através de uma multiplicidade de canais, que definem o número de eletrodos de captação usados. É uma técnica de exame cerebral usada desde 1929, depois da descoberta, pelo psiquiatra alemão Hans Berger, de que o cérebro gerava uma atividade elétrica capaz de ser registrada.

As características das ondas elétricas cerebrais variam conforme a atividade cerebral, sendo a amplitude e a frequência do EEG diferentes para os diversos estados de consciência: sono, vigília, sonolência, coma etc. Na superfície do couro cabeludo, é possível colher ondas de 0-300 μ V e de 1 a 60 Hz (ou mais), sendo os tipos de ondas encontrados no EEG descritos a seguir.

Ondas Alfa (α)

De frequência de 8 a 13 Hz e amplitude de aproximadamente 50 μ V. São características do estado de repouso vigíl (acordado de olhos fechados), sendo resultantes da diminuição da atividade da conexão córtex-talâmica, que envolve o STC geral. São principalmente colhidas na região occipital.

Ondas Beta (β)

De frequência maior do que 13 Hz, mas raramente 60 Hz, são ondas colhidas nas regiões frontais e parietais durante a vigília. Subdividem-se em: (1) **ondas β 1**, de frequência 2 vezes maior que as ondas α , desaparecem com a atividade mental, surgindo em seu lugar ondas assíncronas de baixa voltagem; e (2) **ondas β 2**, que aparecem durante a atividade do SNC e durante tensão nervosa.

Ondas Teta (θ)

De frequência variando de 4 a 8 Hz, são características das regiões parietais e temporais. Normalmente aparecem em crianças. Em adultos estão associadas a estados de estresse emocional, desapontamento e frustração, e em distúrbios mentais.

Ondas Delta (Δ)

De frequência menor do que 3,5 Hz até 0,4 Hz, são ondas colhidas estritamente no córtex, independentemente da atividade das regiões inferiores. Parecem ter origem em meca-

nismos sincrônicos relacionados com os neurônios corticais, sendo inteiramente independentes das estruturas inferiores do córtex (transecção de fibras tálamo-corticais leva ao aparecimento de tal tipo de onda). A sua presença no sono profundo sugere que o córtex está liberado das influências do SRA. São ondas características do sono profundo no lactente e de enfermidades cerebrais orgânicas muito graves.

Uso Clínico do EEG

O EEG é usado em neurologia e psiquiatria como auxiliar no diagnóstico de doenças cerebrais, tais como epilepsias, distúrbios do sono e alguns tipos de tumores cerebrais. No diagnóstico de transtornos psiquiátricos não é satisfatório, sendo útil apenas quando são analisadas: (a) a combinação dos tipos de ritmos básicos; (b) reações dos ritmos à atenção; e (c) alterações dos ritmos pela alcalose por respiração forçada e aparecimento de características particulares nas ondas, como os fusos nas ondas α .

Atualmente, uma técnica de EEG muito utilizada é a **topografia cerebral** ou **mapeamento cerebral**, que utiliza um grande número de eletrodos formando um arranjo geométrico específico, com pontos espaçados igualmente entre si, e que permite o registro e a digitalização da atividade elétrica simultaneamente de várias de áreas cerebrais. A partir dos dados obtidos, a atividade elétrica é quantificada por área, sendo a sua variação (em amplitude, ritmo etc.) representada na forma de gradação tonal de cor, de acordo com padrões preestabelecidos. É uma técnica que permite o estudo dinâmico da função cerebral e a localização mais precisa de alterações do EEG.

Em neurologia, além dos focos epiléticos, o EEG é útil na localização de tumores e doenças vasculares focais do cérebro (malformações arteriovenosas, isquemias e derrames), bem como na monitoração dos efeitos da abstinência de drogas psicoativas, de infecções cerebrais, de estados de coma, de distúrbios da consciência e vigília, como a narcolepsia, e para o acompanhamento pós-cirúrgico cerebral.

Em psiquiatria, a topografia cerebral do EEG tem sido usada para o diagnóstico diferencial de diversos transtornos, tais como demências senis, esquizofrenia, depressão, atrofia cerebral, hiperatividade e distúrbios da atenção em crianças.

O SONO E SUAS FASES

A indução ao estado de sono pressupõe uma necessidade biológica deste e as observações feitas em indivíduos que são privados das fases mais profundas do sono confirmam isto.

Como primeiro passo em busca do estado de sono, o indivíduo procura por uma posição confortável, se possível, em ambiente propício, com baixo índice de estímulo somestésico, visual, auditivo etc. Fecha os olhos e gradualmente vai entrando em um relaxamento somático e visceral, decaindo pouco a pouco a atividade mental, com obnubilação

do raciocínio e desligamento da realidade circunjacente. A partir desse momento, se estabelece uma transição da *atividade beta de alta frequência* e *randômica*, típica da vigília sob estimulação visual massiva, para a *atividade alfa modulada*. Todas essas modificações compõem uma fase de preparação para a entrada no ritmo delta de ondas lentas e amplas, característico do processo hipógnico genérico. Uma elevação progressiva dos limiares sensoriais acompanha toda essa fase, com o fim de propiciar a entrada nas fases sucessivas do sono.

Com o relaxamento somático e visceral, ocorre uma transição da atividade beta de alta frequência, típica da vigília, para a atividade alfa modulada.

O Sono Superficial

Eletrofisiologicamente, o sono superficial (ou sono não-REM) é caracterizado pela ocorrência de ondas de grande amplitude e baixa frequência. Deste fato derivam as denominações **sono de ondas lentas** e **sono sincronizado** aplicadas ao sono superficial. Esta sincronização é resultante da atividade reguladora do componente inibitório alto (tálamo-mesencefálico) da FR ascendente, que é sincronizadora da atividade do córtex.

Há quatro estágios eletrofisiológicos sucessivos referentes ao sono superficial, sendo cada um deles progressivamente mais profundo.

ESTÁGIO 1 – ESTÁGIO ALFA

É o estágio de transição do estado de vigília para o sono. O ritmo de ondas beta do estado de vigília vai se lentificando, surgindo um traçado típico de *ondas alfa*, com maior amplitude e menor frequência. Esta mudança está relacionada com um *estado de relaxamento psicofísico*, olhos fechados, introdutor da atividade de sono, que pode durar de 1 a 8 minutos. Este estágio corresponde normalmente a 5% do sono.

ESTÁGIO 2 – ESTÁGIO DOS FUSOS DE SONO

Constitui a maior parte do SS, perfazendo de 45 a 50% do seu total. É caracterizado por *ondas alfa mais lentas* (1 a 5 Hz) e irregulares do que as do estágio 1, surgindo *fusos de sono* ou *ondas sigma* (σ), que são salvas de descargas corticais periódicas de grande amplitude. Essas alterações do EEG são observadas predominantemente nas regiões frontais e podem surgir também nas fases 3 e 4.

ESTÁGIOS 3 E 4

Representam 10 a 20% do período total do sono, tempo no qual o EEG vai se tornando mais lento (1 a 2 Hz) e as *ondas σ mais frequentes* à medida que o sono se aprofunda e

os limiares sensoriais elevam-se. Essas ondas vão rareando ao serem atingidos os estágios mais profundos, quando ocorre o aparecimento de ondas K, que são bifásicas e de grande voltagem, relacionadas por alguns autores à estimulação auditiva, mas podendo surgir espontaneamente, sendo uma característica do sono lento. Com a aproximação da fase 4, tais elementos vão rareando mais e mais, dando lugar a ondas lentas de elevada amplitude, num traçado eletrográfico tipicamente delta.

Os estágios 3 e 4 são considerados associados com a recuperação de todo o organismo, crescimento corporal e restauração tecidual, ocorrendo aumento da liberação de hormônios estimulantes de síntese protéica e RNA e da absorção de aminoácidos (função anabólica), tais como GH, melatonina, cortisol, androgênios etc., além do aumento da atividade do sistema imunológico, com incremento na produção de interleucinas.

No transcurso do sono superficial, há momentos em que ocorrem movimentos oculares rotatórios e lentos, em especial nas fases iniciais. Um indivíduo despertado durante esta fase do sono poderá relatar ausência de atividade mental ou falar sobre pensamentos e percepções fragmentadas e vagas.

Dentre as características do sono superficial estão a lentificação das funções autônomas, a elevação do limiar sensorial e a depressão da atividade de certos setores automáticos da atividade somática, que se traduz pelas seguintes alterações orgânicas:

- 1) Redução da frequência e da força de contração dos batimentos cardíacos, com a redução da demanda circulatória do sangue com a diminuição da atividade física;
- 2) Queda da pressão arterial sistêmica, com vasodilatação periférica;
- 3) Diminuição da frequência e da amplitude respiratórias, regularidade no ritmo, com momentos de aprofundamento;
- 4) Queda da temperatura do corpo, pela diminuição do metabolismo;
- 5) Diminuição da produção de urina, colateral à queda da pressão arterial sistêmica;
- 6) Diminuição do peristaltismo, bem como das secreções gástricas;
- 7) Aumento dos níveis plasmáticos de certos hormônios, como o GH, a melatonina e o cortisol, evidenciando um ritmo circadiano de secreções, que acompanha as fases do sono.

O Sono Profundo ou Paradoxal

O sono profundo mostra um comportamento eletroencefalográfico do tipo beta, bastante dessincronizado e rápido, muito similar aos traçados da vigília. A ocorrência desse tipo de traçado durante esta fase do sono motivou a denominação desta fase de **sono paradoxal** (sono de ondas rápidas). Empregando-se eletrodos especiais, é possível captar, nas áreas centroecefálicas (p. ex., hipocampo), um ritmo teta característico. O sono paradoxal constitui aproximadamente 20% do total do tempo de sono para um ser humano adulto normal.

O traçado EEG registrado durante o sono profundo ou paradoxal é do tipo beta e bastante dessincronizado, similar ao traçado de vigília.

Nesta fase do sono, o levantamento da pálpebra do indivíduo adormecido permite a observação do aparecimento de movimentos oculares rápidos, que são o fenômeno mais característico do sono paradoxal, que, por isto, é denominado **sono REM** (*rapid eye movements* – REM), em contraposição, alguns autores chamam o SS de **sono não-REM**.

O sono profundo e o superficial são, também, denominados sono REM e sono não-REM, respectivamente.

No início da indução do sono profundo, podem ser identificados, no nível da FR pontina, potenciais elétricos fásicos de grande amplitude, contrastando com a lentidão do ritmo de base predominante. Tais potenciais podem ser considerados marcadores do *sono paradoxal*, ou seja, uma espécie de marca-passo gerador de um ritmo elétrico, que antecipa a dessincronização generalizada que o caracteriza. Já foi constatado que o ritmo beta desta fase do sono é gerado primariamente em dois núcleos reticulares pontinos. A lesão específica desses núcleos pode suprimir seletivamente a indução do sono paradoxal, sem atingir o domínio do sono superficial. Por outro lado, a gênese neurofisiológica dos movimentos oculares rápidos parece estar vinculada à ação dos núcleos vestibulares, através de complexos circuitos neurais no nível do mesencéfalo.

O sono paradoxal admite dois estágios que se alternam: o tônico e o fásico. O **sono tônico** é relacionado com o ritmo de base beta, característico do sono paradoxal, e o **sono fásico**, com os fenômenos dos movimentos oculares rápidos e do sonho, assim como outros fenômenos somáticos e autônomos.

Enquanto as fases do sono superficial são seqüenciadas, as fases do sono profundo se alternam. Naturalmente, a atividade cortical aumenta no decurso dos períodos de sonho, o que intensifica a ritmicidade beta, aumentando a dessincronização do traçado, ao refletir o aumento da atividade mental. Em geral, o primeiro estágio do sono profundo costuma ocorrer aproximadamente 90 minutos após o início do sono superficial iniciador do sono. Raramente ocorre sono REM antes de completados 40 minutos de sono superficial. As fases REM e não-REM do sono se alternam em ciclos. Em uma noite de sono ocorrem em média de 4 a 6 ciclos, pois a cada superficialização do sono, inicia-se um novo ciclo, e cada ciclo dura em torno de 90 a 120 minutos. No primeiro ciclo, a ocorrência de fase REM é pequena, mas, com o passar da noite, a incidência dessa fase vai aumentando progressivamente, enquanto a fase não-REM vai ficando proporcionalmente menos freqüente. Assim, a maior parte do sono superficial ocorre na primeira metade da noite,

enquanto a grande parte dos episódios de sono REM se dá na segunda metade da noite.

Durante o sono superficial, o limiar do despertar de um indivíduo localiza-se bem abaixo do observado durante o sono profundo. Sem dúvida, as fases sucessivas de sono superficial apresentam limiar de despertar crescente, mas é durante o sono profundo que ocorre maior refratariedade aos estímulos exógenos, com maior dificuldade para promover o retorno ao estado vigil.

O estágio fásico do sono profundo aumenta a atividade de certos órgãos, mimetizando situações do estado de vigília, embora esteja presente uma atonia completa da musculatura do pescoço, com perda da capacidade de sustentação da cabeça. Além dos movimentos oculares rápidos (fenômeno REM), podem ocorrer:

- 1) Elevação da pressão arterial;
- 2) Taquicardia e hiperpnéia;
- 3) Ocorrência de ereção peniana, podendo haver ejaculações (polução noturna);
- 4) Verbalizações, em geral desconexas ou pouco compreensíveis;
- 5) Movimentos simples automáticos;
- 6) Fenômeno do “sonambulismo”;
- 7) Enurese noturna – constituindo-se em uma “falha” dos mecanismos condicionantes neurais, sendo passível de tratamento medicamentoso ou comportamental.

Para alguns autores, o fenômeno REM sugere uma reprodução dos movimentos oculares de perseguição de objetos, mas, para outros, pode representar vestígios dos movimentos oculares característicos da recordação visual. Entretanto, a ligação entre esse fenômeno e a ocorrência de sonho é indiscutível. Na realidade, se um indivíduo for despertado durante o REM, a chance de relato preciso de um sonho é de aproximadamente 70%, sendo rara a ocorrência de recordação de sonhos nas fases do sono superficial. De fato, o sonho é uma manifestação neural vinculada ao SP e aos seus momentos de estágio fásico. Parece que com o aumento do período de sono profundo, a possibilidade do detalhamento do conteúdo dos sonhos cresce. Isto pode resultar de uma gradual liberação de conteúdos inconscientes e de aumento da capacidade do córtex de ordenar as imagens oníricas, com o aprofundamento do estado de sono, já que todo o conteúdo dos sonhos está vinculado a experiências previamente armazenadas na memória, mesmo que muito remotas.

Neuroquímica do Ciclo Sono-Vigília

O sono REM parece ter como substrato vias originadas no *locus ceruleus* e nos *núcleos da rafe mediana*, vias estas que empregam como neurotransmissor a *serotonina* (5-HT) e a *noradrenalina*. Um terceiro neurotransmissor é a *dopamina*, que é a catecolamina precursora da Nad em sua cadeia de síntese.

As vias da Nad que se originam no *locus ceruleus* permanecem ativas não só durante todo o período da vigília, mas também durante o sono; *há sugestão de que sejam responsáveis pela potencialização tanto do sono superficial quanto do sono profundo*. O papel ativador dessa catecolamina na gênese do sono profundo é evidenciado pela descoberta da sua associação com a *acetilcolina* (Ach), que é *ativador cortical difuso*, nos mecanismos da gênese da vigília. A via da 5-HT originada nos *núcleos da rafe* é apontada como tendo responsabilidade na *supressão do estado basal de vigília*, permitindo a manutenção fisiológica do estado hipócnico. Assim, o sono superficial seria essencialmente sustentado por uma atividade serotoninérgica, que se estende desde a porção caudal do bulbo até o mesencéfalo. Já foi demonstrado que a inibição dessas vias serotoninérgicas por meio de substâncias exógenas promove insônia. Outra observação importante é que a 5-HT parece não ter relação com o evento do sonho.

A Nad parece ser responsável pela potencialização tanto do SS quanto do SP, enquanto a 5-HT está ligada à supressão do estado basal da vigília.

Animais submetidos à privação seletiva de sono profundo apresentam alterações de comportamento sugestivas de uma *neurose experimental*, modificando sua interação com o ambiente. Após a fase de privação, eles dormem espontaneamente, seguindo-se um sono composto por todas as fases hipócnicas normais. A monitorização clínico-fisiológica dessa condição demonstra uma rápida entrada em período prolongado de sono profundo, precedida de período muito curto de sono superficial, com o prolongamento da fase de sono profundo. Supõe-se que isto seja resultado da necessidade da reposição dos estoques de neurotransmissores cerebrais, após o longo tempo de privação.

SUBSTÂNCIAS QUE AGEM SOBRE O CICLO SONO-VIGÍLIA

Várias substâncias interferem no ciclo sono-vigília, excitando ou inibindo o SRA, algumas encontradas em alimentos e bebidas naturais e outras em drogas medicamentosas ou não. A cafeína, a teína (presente nas folhas de chá), as anfetaminas (usadas como moderadores de apetite) são estimulantes do SNC e intensificam o estado de vigília. Os derivados hipnoalérgicos (codeína, morfina), os barbitúricos e os benzodiazepínicos têm ação inibidora sobre o SRA, facilitando ou induzindo o sono.

Os *barbitúricos* são substâncias indutoras do sono, pois têm importante efeito inibidor sobre o SRA do tronco encefálico, deprimindo a atividade cortical e gerando sono. Porém, não bloqueiam a transmissão da maioria dos sinais sensoriais específicos e não bloqueiam inteiramente a função da porção talâmica do SRA.

Em geral, os **benzodiazepínicos** (BZD), tais como o diazepam, o bromazepam e o clorazepam, são, na realidade, substâncias ansiolíticas e não indutoras do sono. Porém, são medicamentos que têm efeito em graus variados sobre o SRA, podendo causar desde sonolência até sono aparentemente profundo. A maioria dos BZD diminui ou suprime a fase REM do sono, prolongando os períodos de sono superficial; assim, os episódios do sono paradoxal ficam com duração muito curta. Com o uso continuado de BZD, isto pode levar ao aparecimento de sintomas dos efeitos indesejáveis, tais como irritabilidade durante a vigília. Mas há alguns BZD que não têm este efeito sobre o sono REM, como é o caso do flunitrazepam.

SONO, MEMÓRIA E CONDICIONAMENTO

As atividades corticais superiores, tais como a memória e o aprendizado, o juízo crítico e o raciocínio em suas diversas expressões, resultam da ativação de sinapses para construção de circuitos lógicos e da subsequente ativação destes. Graças à plasticidade dos neurônios, os circuitos neuronais se encontram em constante dinâmica de reestruturação, permitindo o seu aprimoramento no sentido do reforço no desempenho das suas funções.

Vários experimentos já mostraram que o processo da plasticidade sináptica é modulado pela atividade hipócnica, e que se intensifica muito durante o sono profundo. Nesta fase do sono, surge uma série de mudanças metabólicas. Há um aumento importante da síntese protéica, bem como alterações relacionadas com a reestruturação da membrana e a ramificação de prolongamentos neuronais (axônio e dendritos). Assim, o sono é fundamental para o estabelecimento de uma memória definitiva. Durante o sono profundo, a memória transitória (que se forma para atender alguma ati-

vidade temporária e, depois, pode se desfazer) se transforma em definitiva.

TRANSTORNOS DO SONO

Os transtornos do sono resultam de alterações quantitativas e/ou qualitativas do sono, que são persistentes ou repetitivas. Esses transtornos podem ser divididos em primários e secundários. Os primários são distúrbios especificamente do sono, enquanto os secundários associam-se a outros transtornos. A Tabela 24.1 mostra a classificação dos Transtornos do Sono de acordo com o DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fourth edition*). É importante ressaltar que, para uma alteração do sono ser considerada um *transtorno do sono*, os sintomas devem ser livres da influência de outros fatores, como ação de qualquer substância que interfira nesta função ou da existência de qualquer outra condição patológica. Além disso, a alteração deve ser suficientemente severa para causar sofrimento significativo, prejuízo no convívio social ou nas atividades ocupacionais, ou em outros setores da vida do indivíduo.

São classificados como **dissonias** todos os transtornos do sono que incluem alterações, quantitativas ou qualitativas, que não são características do sono normal. São chamadas de **parassonias** as alterações do sono que são compreensíveis e reconhecidas como parte do sono normal, envolvendo atividade muscular esquelética e/ou mudanças do sistema nervoso autônomo. A seguir são apresentadas as principais características de alguns dos Transtornos do Sono.

Insônia Primária

O diagnóstico de Insônia Primária é conferido a uma situação de dificuldade para iniciar ou manter o sono, ou de

TABELA 24.1 Classificação dos transtornos do sono segundo o DCM-IV

Transtornos primários	Dissonias	Insônia Primária Hipersonia Primária Transtorno do Ritmo Circadiano do Sono Transtorno do Sono Relacionado à Respiração Narcolepsia Dissonia sem Outra Especificação
	Parassonias	Transtorno de Pesadelo Transtorno de Terror Noturno Transtorno de Sonambulismo Parassonia sem Outra Especificação
Transtornos secundários a outro transtorno mental		Hipersonia Relacionada a Outro Transtorno Mental Insônia relacionada a Outro Transtorno Mental
Transtorno secundário a uma condição médica geral		
Transtorno de sono induzido por substância		

ocorrência de sono não reparador, que se estende por um período de pelo menos 1 mês. É comum o paciente relatar dificuldade para conciliar o sono e/ou episódios de despertares intermitentes, mas ele pode também queixar-se apenas de não ter um sono reparador ou de ter sono inquieto ou leve. Frequentemente, a Insônia Primária está associada a maior excitação fisiológica ou psicológica à hora de dormir. A predisposição para a insônia tem influência do fator genético e/ou familiar. A Insônia Primária aparece numa taxa de 15 a 25% entre os casos de insônia crônica.

Hipersonia Primária

O relato de sonolência excessiva diária, que se estende por um período mínimo de 1 mês, com episódios prolongados de sono ou de sono diurno, é candidato ao diagnóstico de Hipersonia Primária. Estudos populacionais mostram que cerca de 0,5 a 5,0% dos adultos se queixam de sonolência diurna, independentemente de causas ou diagnósticos específicos, sendo as pessoas com disfunção autonômica mais propensas. Dentro dos distúrbios de sono, 5 a 10% dos casos recebem o diagnóstico de Hipersonia Primária.

Narcolepsia

É um transtorno do sono que se caracteriza por ataques repetidos e irresistíveis de sono, cataplexia e ocorrência recorrente de elementos do sono REM no período de transição entre o sono e a completa vigília (paralisia dos músculos voluntários ou alucinações do tipo onírico). Os episódios de sonolência na Narcolepsia são, em geral, descritos como “crises de sono irresistível”, podendo ocorrer em situações impróprias (direção de automóvel, durante reuniões ou conversas). As situações de baixa atividade motora (leitura, televisão ou palestras) aumentam muito o grau de sonolência. Na maioria dos casos, os episódios de sono duram 1 a 2 minutos, mas podem se estender até uma hora, sendo freqüente o relato de sonhos. Após o ataque de sono, a sonolência diminui, mas retorna algumas horas depois.

Há dados que sugerem influência de fatores genéticos no desenvolvimento da Narcolepsia. De 5 a 15% dos parentes biológicos em primeiro grau de um indivíduo narcoléptico apresentam o transtorno, e de 25 a 50% têm outros transtornos caracterizados por sonolência excessiva (como Hipersonia Primária). Os estudos epidemiológicos indicam uma prevalência de 0,02 a 0,16% para a Narcolepsia na população adulta, sendo igualmente provável em homens e mulheres.

Alguns critérios devem ser preenchidos para que o diagnóstico de Narcolepsia seja estabelecido. O primeiro deles é que os ataques ocorram diariamente e por um período mínimo de 3 meses. Além da sonolência, os indivíduos com narcolepsia devem experimentar um ou ambos dos seguintes

sintomas: cataplexia (com episódios de perda súbita, reversível e bilateral do tônus muscular, com duração de segundos a minutos, geralmente precipitados por intensa emoção) ou inserções recorrentes de elementos do sono REM na transição sono-vigília, mas esses dois últimos critérios não são determinantes para o diagnóstico.

Pesadelos

O transtorno de Pesadelo se caracteriza pela ocorrência repetida de sonhos assustadores que causam o despertar, com o retorno completo ao estado de vigília. Os sonhos são tão assustadores que causam sofrimento significativo ao indivíduo ou acarretam disfunção social ou ocupacional. O diagnóstico de Transtorno de Pesadelo só admite condições livres da presença de outro transtorno mental.

Terror Noturno

O Terror Noturno, ou “pavor noturno”, é um transtorno caracterizado pela ocorrência repetida de terror durante o sono. O episódio inclui um despertar abrupto, geralmente começando com um grito de pânico, seguindo-se de excitação autonômica e manifestações comportamentais de intenso medo, sendo difícil despertar ou confortar o indivíduo. Em geral, ocorre durante os estágios 3 e 4 do SS e dura cerca de 1 a 10 minutos. Normalmente nenhum sonho é recordado após o término do episódio, podendo haver apenas imagens fragmentadas e isoladas. É comum o indivíduo não lembrar do ataque pela manhã.

Sonambulismo

O termo sonambulismo se origina do latim *somnus* (sono) + *ambulare* (marchar, andar). O Transtorno de Sonambulismo diz respeito a episódios repetidos de comportamento motor complexo iniciado durante o sono, sendo mais comum em crianças (de 4 a 8 anos) do que em adultos. No âmbito da Medicina, o sonambulismo é considerado uma parassonia. Normalmente não necessita de tratamento, pois, em geral, desaparece com o crescimento.

O sonambulismo é um fenômeno em que se observa atividade motora similar à do estado de vigília. Entretanto, essa atividade, em geral, envolve ações motoras simples, correspondentes a atividades habituais. Nos episódios leves, o sonâmbulo pode simplesmente sentar-se na cama, olhar em volta e se movimentar no leito. Mais tipicamente, o indivíduo levanta-se da cama, anda pelo quarto e até mesmo pelos ambientes da casa, sobe ou desce escadas, podendo até sair de casa.

Durante os surtos de sonambulismo, os olhos do indivíduo se mantêm abertos, permitindo a orientação visual das ações, embora nem sempre o sonâmbulo tenha orientação suficiente para se desviar de obstáculos. O seu limiar de despertar é

variável, e ele pode ser acordado por estímulos decorrentes da sua deambulação. A atenção que se deve ter nesses casos é acompanhar o sonâmbulo e tomar medidas de segurança para que não ocorra nenhum acidente com ele. Em geral, ao acordar, o indivíduo não é capaz de reconhecer que estava vivendo um episódio de sonambulismo e, muito menos, lembrar das suas ações. É comum a ocorrência de sonambulismo em indivíduos com história de terrores noturnos e enurese noturna. Não há evidências de que o sonambulismo represente alguma manifestação epiléptica. Por outro lado, estudos

já demonstraram que os episódios de sonambulismo ocorrem quase exclusivamente nos estágios 3 e 4 do sono superficial, em geral, nas três primeiras horas de sono noturno. Este fato afasta a relação deste fenômeno com a atividade onírica.

Estima-se que o sonambulismo tenha uma taxa de ocorrência de 0,5 a 2,5% entre os adultos e que 15 a 40% das crianças de 5 a 12 anos de idade apresentem pelo menos um episódio de sonambulismo. Em adultos que normalmente relatam sonambulismo na infância são freqüentes as intercorrências de agitação e heteroagressividade na vigência de pânico.

Distúrbios Elétricos do Cérebro — Epilepsias

A epilepsia é um distúrbio neurológico, que se manifesta como crises paroxísticas (de grande intensidade) e recorrentes (que se repetem) resultantes de descargas neuronais excessivas e anormais, que podem ocorrer em múltiplas estruturas encefálicas e que obedecem a causas diversas. É uma afecção que não pode ser vista apenas como um distúrbio neurológico de cunho eletrofisiológico, mas como uma entidade patológica merecedora de assistência psiquiátrica e psicológica, devido às diversas alterações que podem acompanhá-la, sendo um fator importante a relação do paciente com a sua doença.

Atualmente, é comum o uso do plural (“epilepsias”) quando da referência a este distúrbio, devido às suas variadas etiologias. É um distúrbio que deve ser estudado na abrangência dos diversos aspectos etiológicos e das suas manifestações, iniciando pelas alterações biológicas (neuroanatômicas, neuroquímicas e neurofisiológicas), passando pelos sintomas das crises e suas conseqüências somáticas e psicofisiológicas, até os aspectos ambientais (familiar, cultural etc.).

É importante lembrar que epilepsia não é sinônimo de convulsão e que as manifestações neurológicas das crises epiléticas são variadas, desde um breve lapso de atenção a uma perda de consciência com atividade motora anormal. Assim, as crises podem ser **convulsivas**, quando acompanhadas por atividade motora, ou se manifestar por outras alterações da função neurológica: **sensitivas**, **cognitivas** ou **emocionais**. Por essa razão a epilepsia pode ser concebida como uma síndrome neuropsiquiátrica.

Crises isoladas e não recorrentes podem aparecer em indivíduos saudáveis por várias razões, sendo essencial diferenciar a epilepsia de outras patologias que podem ocasionar convulsões. Uma crise epilética pode ocorrer como uma crise casual e sem qualquer fator desencadeante, ou ciclicamente, se repetindo a intervalos de tempo mais ou menos regulares e que pode ter fatores desencadeantes (ciclo menstrual, ciclo do sono etc.), ou se dever a fatores ocasionais (álcool, fadiga, estresse, emoções etc.) ou sensoriais.

A epilepsia tem maior prevalência nos países mais desenvolvidos. Em 1984, foi estimada a existência de 1.200.000

epiléticos no Brasil e a incidência anual varia de 30 a 50 novos casos em cada 100 mil indivíduos (0,03 a 0,05%). É uma doença em que o óbito e o dano cerebral permanente são raros; entretanto, isto pode ocorrer quando as crises epiléticas são duradouras ou numerosas, caracterizando um **estado de mal epilético**. Crises muito freqüentes podem gerar sérios danos no hipocampo. Na epilepsia generalizada, pode ocorrer pneumonia por aspiração, lesões ou fraturas, no caso de a crise iniciar durante certas atividades, como direção de veículo ou trabalho com equipamentos.

Neste capítulo, a epilepsia será discutida em seus diversos aspectos, começando pela sua classificação etiológica, passando pela fisiopatogenia e pelas características das crises epiléticas, terminando com algumas observações sobre os tratamentos usuais.

ETIOLOGIA

Cerca de 98% dos casos de epilepsia não estão associados à hereditariedade. As causas da epilepsia podem ser incluídas em três grupos: a epilepsia sintomática, a essencial e a idiopática ou criptogênica. Cada um desses grupos inclui um número diferente de tipos de crise.

Epilepsia Sintomática

É aquela em que a causa é conhecida. A crise epilética é um sintoma associado a uma etiologia que pode ser determinada por intermédio de exames complementares. Entre as causas possíveis estão: *esclerose no corno de Ammon*, *trauma perinatal* (complicações durante o parto), *tumores*, *lesões cerebrais decorrentes de traumatismos na cabeça*, *lesões por doenças vasculares e por neuroparasitoses*, *distúrbios cerebrais degenerativos*, *infecções* (meningite, encefalite) e *abuso de bebidas alcoólicas ou de drogas*. A resposta desses pacientes à medicação antiepilética é variada.

A **esclerose no corno de Ammon** parece ser conseqüente a crises convulsivas prolongadas durante a infância (freqüentemente febris), relacionando-se com o desenvolvimento de

epilepsia 5 a 10 anos após as crises convulsivas infantis. O **trauma perinatal** resulta de hipoxia severa ou por injúrias diretas durante o parto (tais como por uso de fórceps), capazes de deixar lesões corticais. Os **tumores cerebrais** geram crises epiléticas na dependência das suas dimensões. Podem ser: neoplasias benignas (como os meningiomas e angiomas) ou gliomas (astrocitomas e oligodendrogliomas). Dentre as demais lesões estruturais ou infecciosas causadoras de crises epiléticas podemos citar encefalites, meningite, neurocisticercose, displasias corticais, infarto cerebral, anomalias associadas com facomatoses, cicatrizes gliais por trauma craniano, doença de Alzheimer etc.

Epilepsia Essencial ou Idiopática

É aquela que por mais que se investigue não se encontra a causa, não há história que explique o estabelecimento da doença, pois não há história de dano neurológico, nem qualquer outra disfunção neurológica aparente, e a epilepsia é confirmada apenas por alterações no EEG. Mesmo em caso de necropsia, não é possível encontrar a causa da epilepsia. Atualmente, há duas alterações neuroquímicas que parecem estar associadas à epilepsia essencial: a *diminuição do nível de GABA* (ácido gama-aminobutírico) e o *aumento do de glutamato*. Em geral, a epilepsia essencial responde bem às drogas antiepiléticas.

Epilepsia Criptogênica

É a denominação dada a crises epiléticas que não se encaixam na condição de sintomáticas ou de essenciais. Diferentemente destas últimas, não é considerada resultante de um baixo limiar para crise, e há suspeita da existência de uma razão física, que ainda não foi descoberta. Com o progresso dos métodos neurodiagnósticos, esta denominação está deixando de ser usada.

FISIOPATOGENIA DAS EPILEPSIAS

Embora não se saiba a origem das epilepsias, o mecanismo causador das crises convulsivas é conhecido. Existe o mecanismo da crise focal e o da epilepsia generalizada.

A crise focal se relaciona com a existência de um foco epilético.

Mecanismo da Crise Focal

É relacionado com a existência de um **foco epilético**, a partir do qual se desencadeia a crise. Neste, há um ponto de lesão bem localizado, ao redor do qual há uma distribuição concêntrica de células hiperexcitáveis com poucas terminações dendríticas, rodeado por células inibitórias que atuam como um “muro inibitório”. O equilíbrio das atividades dessas duas distribuições de células, hiperexcitável e inibitória, determina a ausência de crise. Esta se estabelece quando esse equilíbrio se rompe. A primeira manifestação (visual, auditiva, gustativa etc.) da crise, que é chamada de “aura”, é típica da localização do foco epilético. Um foco localizado no terço médio do giro pré-central gera uma crise focal que se manifesta com parestesia que pode atingir a mão, o antebraço ou o braço. Na análise clínica, há dois dados que podem auxiliar na localização da origem da epilepsia: as características da aura, que é a primeira manifestação da crise, e as alterações eletroencefalográficas focais persistentes.

Mecanismo da Crise Generalizada

É referente à existência de um **centro encefálico epilético** (CEE). Neste centro há dois circuitos: o **circuito rítmico recrutante**, que irradia a partir do CEE para o córtex, e o **circuito reverberativo de Gastaut**, que é um circuito inibidor tálamo-caudado. As pessoas normais têm as atividades

TABELA 25.1 Classificação das crises epiléticas

Crise parcial ou focal	Simples ou epilepsia de Brave ou Jacksoniana Complexa ou epilepsia do lobo temporal
Crise generalizada primária	Tônico-clônica ou grande mal Tônica Mioclônica Atônicas De ausência Espasmos infantis ou hipsarritmia
Crise generalizada secundária	Crise parcial simples que evolui para generalizada Crise parcial complexa que evolui para generalizada Crise parcial simples que evolui para complexa e, depois, para generalizada
Estado de mal epilético	

desses dois circuitos em equilíbrio. Nos epiléticos, há um desequilíbrio no qual prevalece o circuito recrutante.

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES

Se o distúrbio elétrico afeta somente parte do cérebro, o resultado é o que se chama uma **crise parcial ou focal**. Quando o cérebro inteiro é afetado, o resultado é uma **crise generalizada**, que pode ser: tônica,ônico-clônica (ou grande mal), clônica ou crise de ausência (ou pequeno mal), ou espasmos infantis ou hipsarritmia. A classificação das crises epiléticas é resumida na Tabela 25.1.

Crises Parciais ou Focais

As crises parciais podem ser simples ou complexas. Este tipo de crise pode permanecer restrito à região do foco ou evoluir para uma crise generalizada, constituindo o que se denomina **epilepsia generalizada secundária**. Neste caso, as crises epiléticas podem ser classificadas como: (1) crise parcial simples que evolui para generalizada; (2) crise parcial complexa que evolui para generalizada; e (3) crise parcial simples que evolui para complexa e, depois, para generalizada.

CRISES PARCIAIS SIMPLES (CPS)

As crises parciais simples se caracterizam por uma manifestação isolada, comumente do tipo motor, sem alteração de consciência, de forma que o paciente é capaz de descrever o sintoma epilético. A Tabela 25.2 apresenta os diversos tipos de crises epiléticas parciais simples e suas manifestações. Nessas crises podem ocorrer sinais motores, somatossensoriais, autonômicos (crise com manifestações autonômicas), ou psíquicos, que podem ser confundidos com outros fenômenos transitórios. Só há perda da consciência se a crise for forte ao ponto de o distúrbio elétrico se disseminar através do córtex e atingir o outro hemisfério, estabelecendo uma

crise generalizada, que é classificada como epilepsia generalizada secundária. A atividade motora de uma crise parcial, que é chamada de **ictus**, pode permanecer restrita ao foco ou se disseminar e afetar partes ipilaterais contíguas ao foco (i.e., do polegar direito para a mão direita). Esta evolução foi descrita pela primeira vez por Hughlings Jackson, por isto a denominação **Epilepsia Jacksoniana**. Em alguns casos, a CPS pode, ainda, evoluir para uma forma parcial complexa ou para a forma generalizada.

Na CPS há uma manifestação isolada, comumente motora, sem perda da consciência, podendo ocorrer sintomas sensitivos, autônomos ou psíquicos.

Se houver outras regiões corticais envolvidas, as manifestações motoras podem ser acompanhadas de outras. Assim, podem ocorrer sintomas sensitivos (parestesias, sensações de tontura, alucinações visuais ou auditivas simples) devido a descargas da área somatossensorial contralateral; sintomas psíquicos (sensação emocional de medo ou raiva sem qualquer correlação, ilusões ou mesmo alucinações complexas), devido a descargas dos lobos temporal e frontal. Neste último caso, a crise é considerada parcial simples que evolui para parcial complexa.

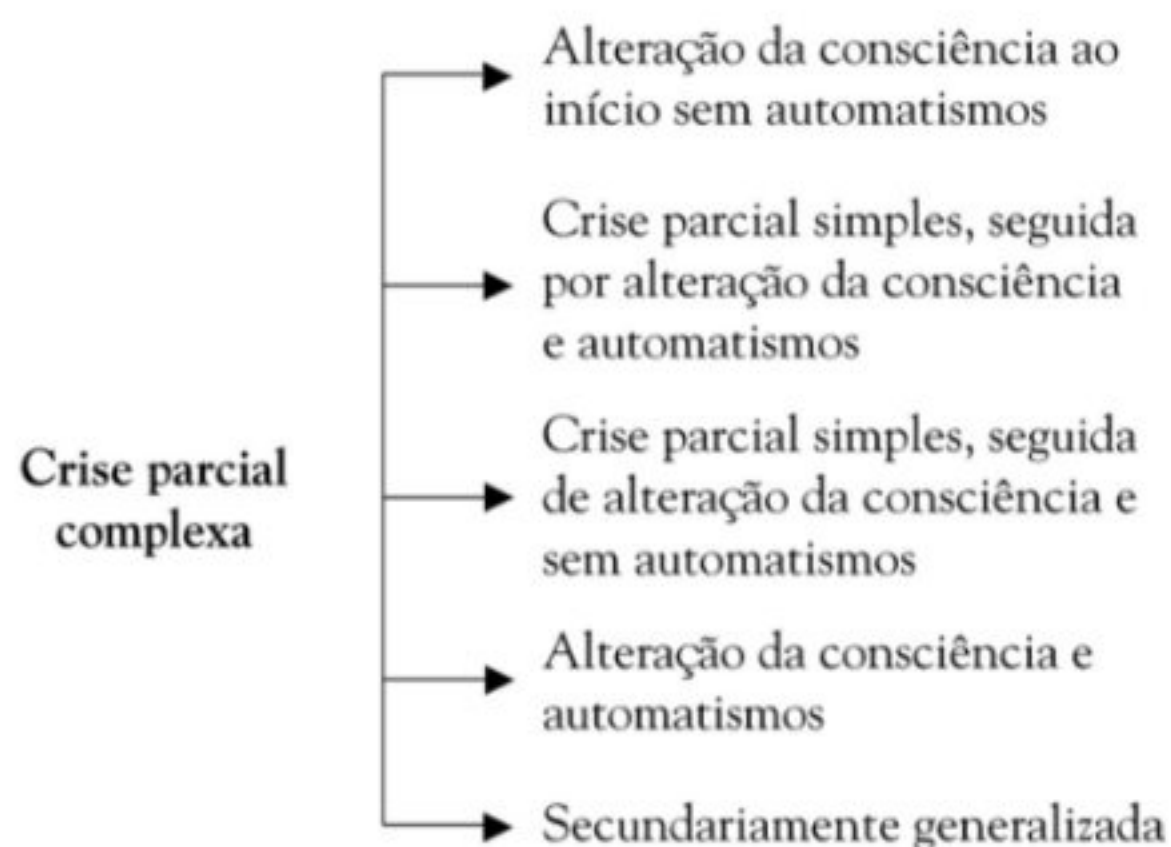
CRISES PARCIAIS COMPLEXAS (CPC)

As crises parciais complexas são alterações episódicas do comportamento caracterizadas por uma mudança de consciência, que determina uma incapacidade de responder normalmente a estímulos externos. Pode ocorrer em graus variáveis e associar-se a diversos eventos, como quedas abruptas e movimentos inconscientes e involuntários (automatismos). Quando a epilepsia acomete especialmente o lobo temporal, a crise parcial complexa é chamada de **crise temporal, têmporo-límbica** ou **psicomotora**.

TABELA 25.2 Crises epiléticas parciais simples e suas manifestações

Crise parcial com sinais motores	sem progressão	
	com progressão ou Jacksoniana	versiva, postural, fonatória (vocalização ou perda da fala)
Crise parcial com sintomas somatossensoriais	somatossensitiva, olfativa, visual, auditiva, gustativa, vertiginosa	
Crise parcial com sintomas ou sinais autonômicos	desconforto epigástrico, sudorese, palidez, ruborização, piloereção, taquicardia	
Crise parcial com manifestações psíquicas	disfásica, dismnéstica, cognitiva, afetiva, ilusões, alucinações estruturadas	

Na crise parcial complexa, podem ocorrer tonteira e confusão, visão de manchas, audição de ruídos etc. A pessoa pode mexer em sua roupa, mover seus braços e pernas aleatoriamente, sem perceber suas ações e os acontecimentos à sua volta. A crise parcial complexa comumente tem início a partir de uma crise parcial simples e pode evoluir com as seguintes apresentações:



As crises epiléticas podem iniciar-se com uma variedade de aura, que é, na realidade, uma crise parcial simples. A aura se caracteriza por uma sensação incomum ou alterações mais complexas. Dentre estas alterações podemos citar: as *autônômicas*, as *sensações viscerais*, as *psíquicas* (alterações afetivas, alucinações e ilusões) e as de *atividade motora* (movimentos de pedalar, chutar, vocalizações, movimentos oro-alimentares etc.), que são descritas a seguir.

A aura se caracteriza por uma sensação incomum ou alterações mais complexas, que podem ser de ordem autonômica, visceral, psíquica (alterações afetivas, alucinações e ilusões) ou motora.

Alterações Autonômicas

As mais comuns são: dilatação pupilar, palidez, sudorese, taquicardia, elevação da pressão arterial, angina, piloereção. As **sensações viscerais** são principalmente epigástricas: náuseas, sensação de “estômago vazio” e vômitos.

Alterações Psíquicas

Podem se apresentar como: alterações afetivas, alucinações, sensitivas ou sintomas dismnésticos. As **alterações afetivas** são súbitas e intensas, podendo ser sensação de medo intenso, depressão, raiva, obsessão, irritabilidade, hipersexualidade. As **alucinações** e **ilusões** podem ser: *olfatórias* (odores desagradáveis conhecidos ou não), *gustativas* (gosto intenso amargo, ácido, metálico etc.), *auditivas* (sons ou vozes), *visuais* ou *viscerais*. As alucinações olfativas e gustativas sugerem epilepsia por hiperatividade no nível do unco e/ou amígdala,

as auditivas, envolvimento do giro temporal superior, e as visuais parecem envolver áreas parietoccipitais. Os fenômenos autonômicos, viscerais e psíquicos são geralmente associados com hiperatividade em áreas médio-basais do lobo temporal. Tipos especiais de alteração da percepção são as ilusões chamadas de **micropsia** e **macropsia**, que são as sensações de que os objetos estão, respectivamente, diminuindo ou aumentando de tamanho.

Os **sintomas dismnésticos** são alterações do reconhecimento, *déjà vu*, *jamais vu* ou estados de sonho. O **déjà vu** é a sensação de reconhecer ambientes, pessoas, situações ou outra coisa, que nunca viu ou viveu. No **jamais vu** a pessoa diz não conhecer lugares, coisas ou pessoas que lhe são familiares.

O déjà vu e o jamais vu são alterações em que, respectivamente, há a sensação de reconhecimento de coisas desconhecidas e, na segunda, não há reconhecimento de coisas familiares.

Atividade Motora

Os sinais motores envolvem grupo específico de músculos e podem se apresentar como: movimentos dos membros (andar a esmo, esfregar as mãos, arranhar etc.); movimentos palpebrais, vocalização (resmungos, gemidos, palavras ou frases); movimentos oro-alimentares (estalar de lábios, mascar, deglutir etc.). A área mais envolvida com esses sintomas é o complexo amigdalóide.

As CPC mais típicas iniciam com uma parada repentina da atividade motora, ficando o indivíduo com o olhar fixo em algum ponto à frente dele. Essa parada é seguida por um **automatismo motor simples**, ou pode ocorrer **automatismo psicomotor**. Neste, ocorre *execução inconsciente de atos motores complexos com boa coordenação motora*. Os movimentos são do tipo discursar, caminhar, guiar um automóvel ou tocar peças complexas em um instrumento musical etc., sendo mais comuns atividades motoras simples (como bulir em objetos próximos ao paciente) ou movimentos que determinam fragmentos de comportamentos primitivos e, raramente, anti-sociais. Durante esta fase, o indivíduo fica predisposto às influências externas, o que pode aumentar muito a intensidade do comportamento anormal. Frequentemente, ao final da CPC o paciente não se recorda dos acontecimentos durante a mesma, ou seja, ocorre **amnésia pós-crítica**. Além disso, há **confusão mental**, frequentemente **sonolência** e **cefaléia**, que duram várias horas e, ocasionalmente, incontinência urinária. Este tipo de crise pode ser erroneamente considerado de origem emocional ou mental.

No automatismo psicomotor ocorre execução inconsciente e bem coordenada de atos motores complexos.

O **automatismo psicomotor** é característico na epilepsia de lobo temporal, mas aproximadamente 20 a 30% dos casos têm origem

em outros lobos. No entanto, há crises do lobo temporal que não apresentam automatismo psicomotor. A epilepsia do lobo temporal será descrita a seguir. Os automatismos psicomotores associados com as CPC do lobo frontal são, muitas vezes, confundidos com disfunção temporal e, às vezes, não são reconhecidos como de natureza epiléptica, sendo considerados alterações psicogênicas ou psiquiátricas. Porém, as crises psicomotoras de origem frontal apresentam características marcantes, tais como: (1) são crises que iniciam com movimentos bilaterais súbitos e grotescos envolvendo braços, pernas (movimento de pedalar ou de chutar); (2) manipulação dos órgãos genitais; (3) são de curta duração (duram menos de um minuto ou poucos minutos), mas podem ocorrer várias vezes por dia; e (4) rápida recuperação da consciência, mas apresentam estado de **confusão pós-ictal**.

Epilepsia de Lobo Temporal

Também chamada de psicomotora ou límbica, representa aproximadamente 30% das epilepsias, havendo um importante componente genético, que em geral inclui convulsões febris.

A lesão básica característica envolve estruturas límbicas localizadas na região medial do lobo temporal, sendo a esclerose do hipocampo a lesão mais comum. Entretanto, quadro típico também pode ser observado em epilepsias que começam em outras áreas, mas que geram descargas que se propagam para a região medial do lobo temporal.

Na epilepsia de lobo temporal, frequentemente há ocorrência de auras que antecedem as crises parciais complexas típicas, sendo mais comuns auras com manifestações viscerais. Este tipo de epilepsia pode ser acompanhado por distúrbios cognitivos e sintomas psiquiátricos. As crises são de difícil controle medicamentoso, sendo algumas vezes necessária intervenção cirúrgica para amenizá-las.

Normalmente, são considerados dois tipos crises do lobo temporal: amígdalo-hipocampais (médio-basal límbicas ou rinencefálicas) e temporais laterais. As **crises amígdalo-hipocampais** são mais comuns e incluem, além de alteração da consciência e automatismos, alucinações olfativo-gustatórias, sintomas viscerais (vermelhidão do rosto, parada respiratória, dilatação pupilar, náusea, palidez, desconforto epigástrico), medo, pânico etc. São crises que podem evoluir para crises tônico-clônicas secundárias. A alteração da consciência é predominantemente de natureza qualitativa, ficando o paciente sem condições de responder aos estímulos externos, sugerindo envolvimento de ambos os lobos. A maioria dos pacientes relata uma “aura” precedendo a alteração da consciência.

As **crises temporais laterais** iniciam com alucinações (auditivas ou visuais) ou estados de percepção alterada. Quando envolvem o hemisfério dominante, podem ocorrer alterações de linguagem. Essas crises podem evoluir para a porção medial do mesmo lobo e, depois, para áreas em outros corticais.

Crises Generalizadas Primárias

CRISE DE AUSÊNCIA

Neste tipo de crise, subitamente a pessoa perde a consciência, interrompe o ato motor e, em seguida, volta, dando continuidade à ação sem perceber o lapso. É mais comum em crianças e, normalmente, cura em poucos anos quando tratada, mas também pode curar espontaneamente, em geral, na puberdade ou evoluir para grande mal, se não tratada.

É possível ocorrer a combinação de mais de um tipo de epilepsia, por exemplo: pequeno mal com automatismo ou ausência e automatismo e outras.

Na crise de ausência ocorre um lapso mental, com súbita perda da consciência, em geral, sem queda corporal, e suspensão da atividade.

CRISE GENERALIZADA TÔNICO-CLÔNICA OU GRANDE MAL

É a crise epiléptica que manifesta uma seqüência de eventos e termina em convulsões violentas e perda da consciência. Caracteriza-se pelas seguintes fases:

Fase de Perda da Consciência

É a primeira manifestação, que leva o paciente ao chão.

Fase Tônica Generalizada

É a fase em que ocorre hiperextensão tônica (mantida) da cabeça e membros. Neste momento há quadro de apnéia (parada respiratória), por implicação do diafragma. É a fase em que há possibilidade de morte não traumática, durante a crise epiléptica, pois se a apnéia perdura por muito tempo pode ocorrer asfixia. Mas, normalmente, é uma fase de curta duração.

Fase Clônica Generalizada

Nesta fase, cresce a atividade do circuito rítmico inibidor de Gastaut e ocorrem os abalos musculares clônicos.

Fase Vegetativa

Nesta surgem reações vegetativas, podendo ser observadas: salivação, midríase, sialorréia, ejaculação, micção, defecação.

Como já mencionado, é freqüente a evolução de crises parciais, independentemente se simples ou complexas, para crises generalizadas tônico-clônicas, podendo ser o componente parcial da crise extremamente rápido e de difícil identificação. Por isto, é comum a descoberta de um foco

epiléptico no EEG em pacientes que apresentam crises generalizadas.

OUTROS TIPOS DE CRISES GENERALIZADAS

Crises Generalizadas Tônicas

São uma forma menos comum de crise generalizada e consistem em ocorrência súbita de uma postura rígida dos membros ou tronco, geralmente com desvio da cabeça e dos olhos para o lado. Não são seguidas de fase clônica e em geral são de duração mais curta do que no grande mal.

Crises Generalizadas Mioclônicas

Esse tipo de crise se manifesta por contrações musculares, súbitas, isoladas ou repetitivas que envolvem uma parte ou todo o corpo. No caso das contrações repetitivas, a crise é acompanhada de uma queda violenta sem perda da consciência. Em geral, coexistem com outros tipos de crises.

Crises Generalizadas Atônicas

São breves perdas da consciência e do tônus postural não associadas com contrações musculares tônicas. O indivíduo pode simplesmente cair no solo, por atonia muscular, sem uma causa aparente.

Espasmos Infantis ou Hipsarritmia

São formas de crises generalizadas primárias que ocorrem em lactentes no primeiro ano de vida e consistem em vários tipos de contrações sincrônicas breves do pescoço, tronco e braços. Em geral, ocorrem em crianças com doenças neurológicas subjacentes (encefalopatia anóxica ou esclerose tuberosa), mas podem também ocorrer em lactentes aparentemente normais. O prognóstico para essas crianças, em geral, é muito ruim, pois aproximadamente 90% desenvolvem retardo mental. Os espasmos tendem a desaparecer nos primeiros 3 a 5 anos, sendo substituídos por outros tipos de crise generalizada. O EEG se caracteriza por uma atividade de fundo muito desorganizada, ondas lentas de alta voltagem e surtos de supressão (hipsarritmia).

Estado de Mal Epiléptico

O estado de mal epiléptico se caracteriza por crises epilépticas repetitivas ou prolongadas sem um período de recuperação entre estas, podendo ocorrer em qualquer tipo de epilepsia. Quando envolve crises tônico-clônicas, o estado de mal epiléptico pode representar risco de vida, devido à possibilidade de se formar edema cerebral. Já o estado de mal epiléptico envolvendo crises parciais complexas, quando de longa duração, produz quadros que podem ser confundidos com surtos psicóticos, podendo essa condição ser indevidamente considerada doença psiquiátrica.

EXAMES COMPLEMENTARES

Alguns exames complementares são importantes para a confirmação do diagnóstico da epilepsia e para o diagnóstico diferencial de epilepsia sintomática e essencial, além de investigar a existência de uma lesão cerebral. No momento, os mais usados são: EEG, tomografia computadorizada (TC), ressonância paramagnética (RPM), tomografia computadorizada de emissão de fótons únicos (SPECT), tomografia de emissão de pósitrons (PET), ressonância magnética de espectroscopia de próton (H-MRS) e o exame do liquor.

O **EEG** é um exame que mostra as alterações elétricas do córtex e as regiões onde estão essas alterações. Em geral, os eletrodos são fixados no couro cabeludo, registrando a atividade elétrica do cérebro, que é amplificada. Mas há outras derivações, como inserção de eletrodos na rinofaringe ou fixação de eletrodos em agulha do seio esfenóide, que são adotadas para o estudo de alterações em áreas anteriores e medianas do lobo temporal. É um exame capaz de revelar alterações elétricas em regiões de pequenas dimensões. O **exame do liquor** permite verificar a possibilidade de infecção ou cistose parasitária. A cistose, quando crescida, pode causar crises epilépticas por compressão de estruturas cerebrais.

TC, RPM, SPECT e PET são exames que usam importantes técnicas de obtenção de imagens, que permitem a avaliação de possíveis alterações anatômicas. A **TC** é obrigatória em todo paciente que apresentar convulsões parciais ou sinais neurológicos ou ao EEG focais. A **RMN** é um método de maior resolução para identificação de anomalias epileptogênicas diversas, mas, em geral, é solicitada após a TC, quando persistem dúvidas quanto à etiologia, por ser um exame mais caro. É bastante eficiente para mostrar anomalias como a esclerose medial temporal.

A **SPECT** utiliza tecnécio⁹⁹ radioativo, sendo uma técnica capaz de detectar mudanças no fluxo sanguíneo associadas com alguns tipos de focos epileptogênicos. É mais eficiente quando realizada durante uma crise, quando é vista uma hiperperfusão da área da crise, devido ao aumento da atividade. A **PET** é uma técnica que se baseia na emissão de pósitrons em substâncias biologicamente ativas. Permite investigar a distribuição de metabólitos dentro do cérebro, fluxo sanguíneo e densidade dos receptores em ligantes específicos. No caso da epilepsia, a substância usada como marcador é a 18-fluodeoxiglicose (FDG), a substância química usada para auxiliar no diagnóstico de epilepsia temporal média, distribuída proporcionalmente em regiões cerebrais que metabolizam glucose.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico preciso é muito importante, já que a conduta terapêutica deverá se basear em seu resultado. Existem várias condições que podem ser confundidas com epilepsia, tais como: síncope (desmaio); certos distúrbios psiquiátricos;

enxaqueca e ataques isquêmicos transitórios; distúrbios metabólicos (desmaios alcoólicos, *delirium tremens*, hipoglicemia, hipoxia, fármacos psicoativos); distúrbios do sono (narcolepsia, catalepsia, mioclonia benigna do sono); e distúrbios do movimento (tiques, mioclonia não-epiléptica, coreoatetose paroxística). Em crianças: episódios de perda de fôlego; enxaqueca com dor abdominal e vômitos cíclicos recorrentes; vertigem paroxística benigna; apnéia; terrores noturnos; e sonambulismo.

Na *síncope*, há sensação de vertigem que precede a queda e na epilepsia são frequentes os movimentos tônicos e/ou clônicos, mordida de língua, incontinência, que não são tão comuns no desmaio de origem vagal. Na distinção entre crise de *esquizofrenia* e crise epiléptica com sintomas psicóticos, deve ser considerado que nos epilépticos as alterações críticas são súbitas e o paciente é completamente ciente da sua doença, quando fora da crise, não se podendo afirmar o mesmo sobre os pacientes esquizofrênicos. Uma forma de diferenciar uma crise epiléptica verdadeira de uma *crise histérica* é verificar a língua do paciente. O epiléptico tem sempre cicatrizes na língua, devido à mordedura durante a crise. Distúrbios sexuais como hipossexualidade, fetichismo, sadomasoquismo e pedofilia, podem acompanhar as crises do lobo temporal, mas há relato de outros sinais típicos desta epilepsia.

A principal diferença que se observa entre a epilepsia e o quadro crítico de *disfunção neurológica isquêmica*, ou *acidente vascular cerebral* (AVC) é que este envolve sintomas negativos, tais como perda da sensibilidade, dormência, déficit visual, paralisia e também há histórico de doença vascular, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*. Nas crises epilépticas focais, ao contrário, os sintomas são positivos (contração, parestesia, alucinações) e não há, em geral, uma patologia cardiovascular concomitante. As *enxaquecas* com hemiparesias, dormência ou afasia devem também ser consideradas para o diagnóstico diferencial, devendo-se levar em conta que na enxaqueca o desenvolvimento das alterações nervosas é mais lento, havendo sempre o histórico de cefaléia de longa duração, se não for tratada.

TRATAMENTO

O tratamento das epilepsias pode ser etiológico ou sintomático, de acordo com a causa. O **tratamento etiológico** é adotado quando a etiologia é conhecida e, assim, faz-se o tratamento da causa: cirurgia, tratamento da infecção, da parasitose, da hipocalcemia etc. O **tratamento sintomático** é indicado na epilepsia essencial e se baseia na administração medicamentosa profilática para inibir as crises. Tais drogas são chamadas de antiepilépticas ou anticonvulsivantes. Além disso, o ideal é que haja, também, acompanhamento psicoterápico e de assistência social. Entretanto, há uns raros casos em que as crises tornam-se refratárias a esse tipo de tratamento, sendo, nesses, o tratamento cirúrgico uma opção.

As drogas antiepilépticas podem também ser aplicadas como auxiliar do tratamento etiológico, sendo administradas por algum tempo antes ou depois do tratamento específico.

Antiepilépticos ou Anticonvulsivantes

Os antiepilépticos ou anticonvulsivantes têm um potencial de abolir ou reduzir a frequência das crises em 70% dos casos e a escolha da droga deve ser feita considerando-se as características individuais do paciente e sua aceitação e tolerância ao tratamento.

Atualmente, são quatro os medicamentos mais usados para tratamento sintomático de quase todos os tipos de crises; são as drogas tradicionais de primeira linha: fenobarbital, carbamazepina, difenildantoína e ácido valpróico.

O **fenobarbital** (GARDENAL®) é muito eficaz em diversos tipos de epilepsia, relativamente pouco tóxico e barato. A **carbamazepina** (TEGRETOL®) tem boa resposta na epilepsia focal. A **difenildantoína** ou **fenitoína** (HIDANTAL®) é frequentemente usada nos quadros de estado de mal epiléptico. O **ácido valpróico** (ou valproato de sódio), no momento, é o único antiepiléptico polivalente, mas é o mais caro, sendo, no entanto, mais indicado para as crises de ausência.

Há drogas mais recentes que podem ser indicadas para pacientes com crises parciais refratárias ao tratamento clássico; entre elas estão incluídas: lamotrigina, oxicarbazepina, topiramato, gabapentina, remacemida, tiabagina, levetiracetam e zonisamida.

A Tabela 25.3 mostra as drogas mais usadas na atualidade e as respectivas indicações, de acordo com os diversos tipos de crises epilépticas.

Cirurgia de Epilepsia

Pequena proporção de pessoas pode se beneficiar desse tipo de cirurgia, devendo ser considerada apenas para casos de crises relacionadas a uma área circunscrita do cérebro, ou seja, um critério fundamental nessa escolha é a existência de foco epileptogênico. É um tratamento seguro, que em 65-70% dos casos abole as crises e em 20-30% diminui a frequência das mesmas. As epilepsias do lobo temporal são as que frequentemente recebem essa indicação, já que são uma condição crônica que responde mal aos tratamentos com drogas clássicas.

Há dois tipos de cirurgias utilizadas atualmente: **lobectomia** (ressecção de um lobo), que inclui a ressecção do hipocampo, e cirurgia **amígdalo-hipocampectomia temporal** (ressecção seletiva da tonsila, hipocampo, giro parahipocampal e unco).

Tratamentos Coadjuvantes

O diagnóstico de epilepsia pode causar alteração de humor em pacientes que não se conformam com a sua reali-

TABELA 25.3 Tipos de crises e drogas antiepilépticas

Tipos de crises			
Crise parcial com ou sem generalização	Ausência	Crises mioclônicas	CTCG (primárias)
Carbamazepina	Valproato	Valproato	Valproato
Valproato	Etossuximida	Benzodiazepínicos	Carbamazepina
Fenitoína	Lamotrigina	Primidona	Fenitoína
Fenobarbital	Benzodiazepínicos	Lamotrigina	Fenobarbital
Primidona	Topiramato	Topiramato	Fenitoína
Benzodiazepínicos			Oxcarbazepina
Oxcarbazepina			Lamotrigina
Lamotrigina			Topiramato
Vigabatrina			
Topiramato			
Gabapentina			

Adaptado de Guerreiro *et al.* (2000). *Epilepsia*, São Paulo: Lemos Ed.

dade patológica, havendo alguns que desenvolvem quadro depressivo com características de morbidade. Por outro lado, o paciente epilético pode desenvolver distúrbios psiquiátricos como resultado do próprio desenvolvimento da sua condição epilética, podendo ocorrer quadros de ansiedade, depressão e/ou psicose. Em tais casos, é necessário um tratamento coadjuvante para o controle das crises epiléticas, sendo o ideal que esse tratamento envolva também o acompanhamento psicoterápico e o suporte da assistência social, visando à melhora da qualidade de vida do paciente. O tratamento medicamentoso deve incluir antidepressivo, ansiolítico ou antipsicótico.

A aplicação de antidepressivos deve ser bem criteriosa, pois é conhecido que em doses maiores podem abaixar o limiar das crises. Entretanto, em doses adequadas, apresentam efeito antiepiléptico, por exemplo, os **inibidores seletivos da recaptação da serotonina** são drogas que capazes de potencializar as drogas antiepilépticas, além de agirem como antidepressivos.

A **estimulação vagal** é um tipo de tratamento relativamente novo para a epilepsia. Seu objetivo é reduzir o número, a extensão e a severidade das crises. Envolve estimulação elétrica do nervo vago, na região do pescoço. É um tratamento que não abole o uso de anticonvulsivante, apenas funciona como coadjuvante em alguns casos.

Fisiologia do Sistema Límbico

O sistema límbico é considerado a parte do sistema nervoso responsável pelas emoções. É constituído por estruturas que aparecem na escala filogenética a partir dos mamíferos inferiores. Através do sistema nervoso autónomo, o sistema límbico promove certos comportamentos necessários à sobrevivência, interferindo positiva ou negativamente no funcionamento visceral e na regulação metabólica de todo o organismo. É um sistema que cria e modula funções específicas, que permitem ao animal distinguir entre o que lhe agrada ou desagrada e formar a base para o desenvolvimento das funções afetivas.

O termo límbico (que significa contorno ou anel) foi usado pela primeira vez pelo neuroanatomista francês Broca em 1878, para descrever um anel cortical que circunda o diencéfalo. Broca notou que este anel estava presente em todos os cérebros de mamíferos e que mantinha ampla conexão com áreas olfatórias; assim, ele pensou que a olfação era a principal função desse córtex. A maior parte do **lobo límbico de Broca** é constituída por arquicórtex e paleocórtex. O arquicórtex, parte primitiva do córtex, é responsável pela manifestação do instinto da **autopreservação** do indivíduo e da **preservação da sua espécie**, que gera as reações agressivas e os reflexos condicionados inatos, além do controle de funções viscerais. Em animais inferiores, esses comportamentos são quase totalmente definidos por informações olfativas, sendo este o motivo para a íntima relação encontrada entre as áreas olfatórias e demais estruturas límbicas, nos mamíferos superiores.

Durante certa fase do processo evolutivo, os bulbos olfatórios se desenvolveram e suas conexões corticais se ampliaram, aumentando a capacidade discriminativa do sistema para a análise dos estímulos olfativos e um aprimoramento das respostas comportamentais orientadas por odores, tais como fuga, aproximação, ataque e acasalamento. Essa ampliação cortical límbico-olfatória deu lugar ao desenvolvimento do comportamento ritualístico, através do qual o animal busca marcar sua posição hierárquica dentro de um grupo e delimitar o seu território. Entretanto, no curso da evolução dos primatas, parte dessas funções foi sendo minimizada ou modificada, de forma que, em humanos, o núcleo amigdalóide e o córtex entorrinal são as únicas estruturas límbicas que mantêm conexão direta com sistema olfatório.

A associação do lobo límbico com o comportamento e a expressão das emoções foi feita em 1937 por James Papez, que uniu ao lobo límbico de Broca diversas estruturas subcorticais, formando um mesmo circuito, que é chamado de **circuito de Papez**. Esse autor propôs que a atividade cognitiva do córtex extralímbico (neocórtex) influenciava a expressão das emoções através do circuito formado pelas estruturas do sistema límbico, que representava uma série de caminhos de ligação entre o córtex e o hipotálamo.

Na mesma época da proposição de Papez, outros dois autores, Klüver e Bucy, descreveram mudanças comportamentais importantes em macacos, após remoção bilateral da maior parte dos lobos temporais. Tais mudanças incluíam importante aumento, tanto quantitativo como qualitativo, nas atividades orais e sexuais.

O propósito deste capítulo é discutir os diversos aspectos morfofuncionais do sistema límbico com base em conhecimentos atuais, relacionando as conexões que as estruturas límbicas mantêm com as diversas partes do SNC e com o comportamento emocional, com o objetivo de oferecer subsídios para o entendimento das alterações típicas dos distúrbios afetivos.

COMPONENTES DO SISTEMA LÍMBICO

Vários pesquisadores contribuíram para a expansão do conceito de Papez sobre a Fisiologia das Emoções, incluindo estruturas e comportamentos relacionados com a concepção de um circuito límbico.

Em 1952, Paul MacLean introduziu o termo *sistema límbico* inspirado na expressão do “lobo límbico”, criada por Broca. Este termo, contrariamente às denominações “rinencéfalo” e “cérebro visceral”, usadas até então, teve a vantagem de não conferir ao sistema em questão qualquer função específica. Para Broca, o termo “límbico” referia-se apenas à forma de “anel” com que essas estruturas se dispõem ao redor do diencéfalo. O lobo límbico de Broca incluía apenas parte do hilo do hemisfério cerebral, que contém (Fig. 26.1; ver Figs. 5.4 e 5.5, Cap. 5): o tubérculo olfatório (substância perfurada anterior, em primatas), o córtex pré-piriforme (unco, nos humanos), a banda diagonal de Broca, a porção cortical da região septal, os rudimentos hipocampais (indúcio cinzento e

estria longitudinal), os giros do cíngulo e subcaloso, e a área retroesplenial. Nos humanos, esse lobo é constituído pelo unco, área paraolfatória, indúcio cinzento, estria terminal, e pelos giros do cíngulo, subcaloso e parahipocampal, além da formação hipocampal (que inclui o hipocampo e o giro denteado).

Mais tarde, o circuito de Papez, formado pelo lobo de Broca e estruturas subcorticais, foi ampliado com a adição de várias outras áreas encefálicas. Heimer e van Hoesen e outros pesquisadores acrescentaram algumas regiões corticais e certas estruturas subcorticais ao sistema límbico, em função das suas numerosas conexões com as estruturas iniciais, criando o conceito de um “grande lobo límbico”. Entre os componentes subcorticais estão incluídos (Fig. 26.1; ver Figs. 5.8 e 5.10, Cap. 5): núcleos do hipotálamo e epitélamo (principalmente os núcleos habenulares e a estria medular), núcleos da área septal (núcleos septais e núcleo da banda diagonal), porções do tálamo dorsal (que inclui os núcleos anterior, látero-dorsal, médio-dorsal e intralaminares) e porções dos gânglios da base (amígdala, estriado ventral, pálido ventral), além de regiões do tronco encefálico (núcleo interpeduncular, área ventral tegmental, *locus ceruleus* e núcleos da rafe).

Algumas áreas neocorticais dos lobos frontal e temporal, tais como a área pré-frontal e a fronto-orbital (ver Cap. 5) e os três giros temporais (superior, médio e inferior), não são usualmente consideradas como parte do sistema límbico, mas mantêm íntima relação com as estruturas límbicas.

Características dos Componentes Corticais

Hoje, são considerados como componentes corticais do sistema límbico: o **giro do cíngulo**, o **giro subcaloso**, a **área paraolfatória** (também chamada de área piriforme), o **unco**, o **giro parahipocampal** e o **istmo do giro do cíngulo** (que conecta o giro do cíngulo e o parahipocampal).

Parece que a porção anterior do **giro do cíngulo** (localizada no lobo frontal) é envolvida com a integração das sensações olfativas e visuais, bem como com as reações emocionais à dor e a regulação do comportamento agressivo. Experimentos mostram que a remoção bilateral do giro do cíngulo (cingulectomia) em animais selvagens torna-os totalmente domesticáveis. A interrupção do circuito de Papez neste nível, pela secção do feixe do cíngulo, muda o estado de humor do animal, reduzindo de forma importante o nível de depressão ou de ansiedade preexistente.

A remoção bilateral do giro do cíngulo, situado na face medial do cérebro, acima do corpo caloso, torna animais selvagens totalmente domesticáveis.

A destruição bilateral do giro do cíngulo e do **giro subcaloso** libera os centros de raiva da área septal e do hipotálamo, por influência inibitória, tornando o animal muito suscetível a crises de raiva.

A extremidade anterior do **giro parahipocampal** se curva sobre si mesma, formando o **unco**. A formação do **unco**, na

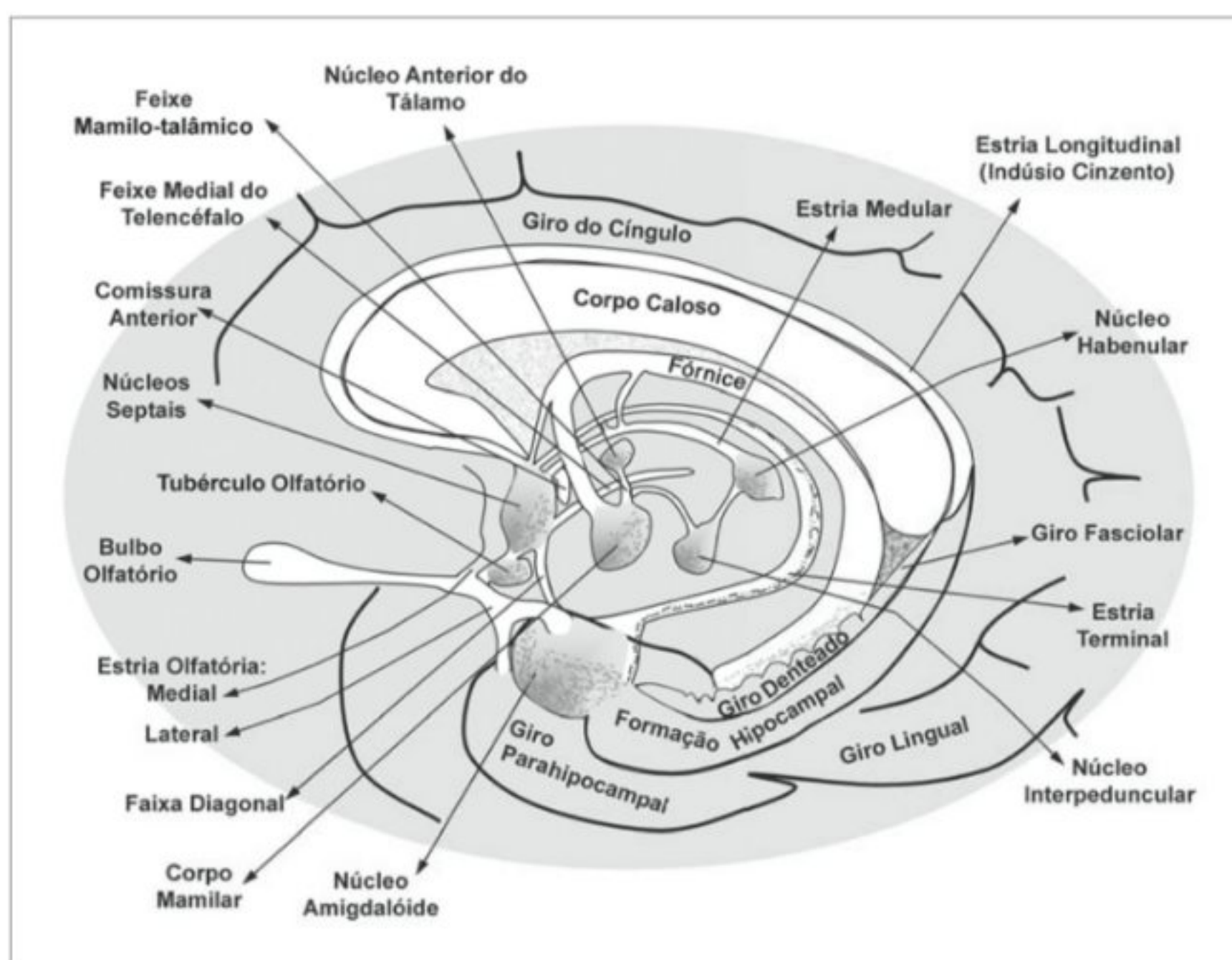


FIG. 26.1 Estruturas que compõem o sistema límbico.

área paraolfatória, e a parte anterior do giro parahipocampal estão associadas com a sensação olfativa e a percepção objetiva dos odores, fazendo parte do rinencéfalo (córtex olfatório), mas a parte posterior do giro parahipocampal está totalmente envolvida com as funções límbicas.

A formação do unco e a parte anterior do giro parahipocampal estão associadas com a sensação olfativa e a percepção objetiva dos odores.

A **área pré-frontal**, que corresponde à área anterior ao giro pré-central (áreas 8-12, 24, 25, 32, 33, 44, 45, 46 e 47 de Brodmann) (Fig. 5.11, Cap. 5), não é considerada como parte do circuito límbico tradicional, mas suas intensas conexões com a amígdala, o núcleo dorso-medial do tálamo e outras regiões subcorticais límbicas não permitem que seja esquecida quando se fala deste circuito. É uma região cortical que tem importante papel na expressão dos estados afetivos e que sofreu grande desenvolvimento nos mamíferos, sendo particularmente desenvolvida no ser humano e nos golfinhos. Nos humanos, a área pré-frontal alcança sua fase de amadurecimento entre 4 e 6 anos de idade.

A área pré-frontal está relacionada com a seleção de comportamentos, para a manutenção da atenção e o controle do comportamento emocional. Esta área tem função associativa e parece integrar informações sensitivas externas e internas, de forma a avaliar os resultados de ações futuras e, subseqüentemente, elaborar a ação motora, de acordo com as conclusões obtidas com a integração.

A área pré-frontal integra informações externas e internas e está relacionada com a seleção de comportamentos, para a manutenção da atenção e o controle do comportamento emocional.

A lesão do córtex pré-frontal causa mudança importante no comportamento humano. O indivíduo perde a livre iniciativa para a realização de ações e tarefas, e a capacidade de concentração e de abstração. Embora a consciência e algumas funções cognitivas (como a linguagem) se mantenham inalteradas, em alguns casos de lesão pré-frontal, a pessoa não consegue resolver problemas, mesmo os mais elementares.

A lesão do córtex pré-frontal causa a perda da livre iniciativa para ações e tarefas, e da capacidade de concentração e de abstração.

Há raros casos de distúrbios psiquiátricos muito graves, em que a lobotomia pré-frontal (ablação cirúrgica da área pré-frontal) pode ser indicada como tratamento. Tais pacientes desenvolvem um estado de empobrecimento afetivo, chamado de estado de “tamponamento afetivo”, que se caracteriza por um estado de indiferença, livre de manifestações de alegria, tristeza, raiva etc.

Na **área fronto-orbital**, que também não é considerada uma área límbica, mas que tem importantes conexões com o

sistema límbico, encontra-se o centro de controle do “comportamento social”, pois já foi constatado que tumores nesta região causam mudança no comportamento social do indivíduo. Além disso, a remoção bilateral da parte posterior do córtex fronto-orbital frequentemente causa o desenvolvimento de insônia e um grau intenso de agitação motora e movimentação quase contínua.

Na área fronto-orbital há um centro de controle do “comportamento social”, cuja lesão causa mudança importante no comportamento social.

Formação Hipocampal

A formação hipocampal (Fig. 26.1 e Fig. 5.5) é a região localizada internamente no giro parahipocampal, correspondendo à parte filogeneticamente mais primitiva do telencéfalo, e inclui o hipocampo (ou corno de Ammon), o giro denteado, o subículo e os rudimentos hipocampais. No cérebro humano, o hipocampo e o giro denteado se localizam no interior do lobo temporal, seguindo paralelamente e imediatamente abaixo do córtex parahipocampal.

A formação hipocampal inclui: o hipocampo (ou corno de Ammon), o giro denteado, o subículo e os rudimentos hipocampais.

Em animais inferiores, o **hipocampo** tem um papel essencial na determinação do significado das informações sensoriais para suas vidas, como na escolha alimentar, na seleção do parceiro para acasalamento e em outras decisões importantes. Assim, é uma estrutura que surgiu muito cedo no desenvolvimento do cérebro; o hipocampo tornou-se um elemento crítico dentro da tarefa de tomada de decisão.

O **hipocampo** é denominado por muitos autores a “porta da memória”, porque quando ambos os hipocampus (direito e esquerdo) são destruídos, é observada uma incapacidade para memorizar dados novos, sendo que as informações armazenadas antes da lesão não são esquecidas. O hipocampo intacto possibilita ao animal a comparação de uma experiência presente com experiências passadas similares, permitindo, assim, a seleção do comportamento mais adequado, aquele que pode garantir a preservação do animal ou do indivíduo.

A remoção cirúrgica bilateral do hipocampo pode ser um procedimento terapêutico adequado em certos casos graves de epilepsia resistente a tratamento medicamentoso. Embora a maioria das atividades apreendidas previamente se mantenha satisfatória, esses pacientes não conseguem mais assimilar coisas novas, mesmo nomes ou faces de pessoas com que eles entram em contato todo dia. A perda dessa capacidade de memorizar informações novas é conhecida como amnésia anterógrada.

O hipocampo é chamado de “porta da memória”, pois sua remoção bilateral causa amnésia anterógrada: perda da capacidade de memorizar informações novas.

Na realidade, o hipocampo é a estrutura cerebral totalmente envolvida com a consolidação de memórias de longo termo (ou longo prazo), principalmente para informações verbais. Mas a destruição do hipocampo também causa pequeno grau de amnésia retrógrada, ou seja, pequeno grau de deficiência no acesso a memórias do passado distante ou memória de longo termo.

Uma série de eventos bioquímicos hipocampais funciona como processo de fortalecimento das conexões do hipocampo com outras estruturas, sendo o *subículo* e o *córtex entorrinal* importantes nessa intermediação. Dependendo do tipo de memória, o córtex parietal associativo é implicado em uma fase posterior da memorização, podendo também ser incluídas as áreas associativas dos lobos frontal, occipital e temporal.

Já é conhecido que ratos sem hipocampo têm dificuldade em realizar tarefas que dependem de informação espacial e contextual, em comparação com sua habilidade para o aprendizado e utilização da informação não-espacial. De fato, o hipocampo desempenha um papel especialmente importante no processamento e no acesso de dados sobre formas espaciais.

O hipocampo desempenha um papel especialmente importante no processamento e no acesso de dados sobre formas espaciais.

O **subículo** (Fig. 5.5) é uma banda de transição cortical entre o hipocampo e a área entorrinal do giro parahipocampal, sendo parte deste giro. É uma estrutura também bastante primitiva filogeneticamente, sendo constituída de paleocórtex. O seu surgimento provocou o deslocamento látero-inferior do hipocampo, dando origem ao sulco hipocampal, que separa o hipocampo (de arquicórtex) do subículo (de paleocórtex). Lesões seletivas experimentais do subículo e do córtex entorrinal sugerem que estas estruturas também têm importante contribuição nos processos de memória e aprendizado, e que algumas dessas contribuições podem ser diferentes daquelas oferecidas pelo hipocampo.

O subículo faz parte do giro parahipocampal e contribui nos processos de memória e aprendizado.

Os **rudimentos hipocampais** são freqüentemente omitidos nas descrições da formação hipocampal. Nos cérebros humanos, estes rudimentos são dorsais ao corpo caloso, incluindo o *indúcio cinzento* e as *estrias longitudinais medial e lateral*.

Os neurônios do **indúcio cinzento** são essencialmente neurônios da formação hipocampal que foram colocados para trás durante o deslocamento, devido ao desenvolvimento da formação hipocampal. Os axônios das estrias longitudinais são comparáveis às fibras pré-comissurais do fórnice, surgindo do hipocampo. As estrias longitudinais medial e lateral interconectam a formação hipocampal com a área basal do cérebro. As projeções são similares àquelas do fórnice pré-

comissural, mas também incluem fibras que surgem no *indúcio cinzento* e *giro fasciolar*.

Os rudimentos hipocampais fazem parte da formação hipocampal e incluem o indúcio cinzento e as estrias longitudinais medial e lateral.

Amígdala ou Corpo Amigdalóide

A amígdala ou corpo amigdalóide (Figs. 21.1, 5.7 e 5.8) é um gânglio da base do telencéfalo, sendo um grande complexo nuclear na extremidade ântero-inferior do lobo temporal, no interior do unco. É uma pequena estrutura que se estende e se interconecta com o hipocampo, os núcleos septais, a área pré-frontal, o núcleo dorso-medial do tálamo, o hipotálamo e outros núcleos da base.

A amígdala ou corpo amigdalóide é um gânglio da base do telencéfalo que se encontra no interior do unco, na face medial do lobo temporal.

Hoje sabemos que a amígdala é uma estrutura muito mais complexa do que era reconhecido anteriormente, pois se estende ventralmente em direção dos gânglios da base, seguindo o caminho da estria terminal, formando o que é chamado de **amígdala estendida**.

Durante o desenvolvimento filogenético, o complexo amigdalóide se formou como parte dos gânglios da base e permanece em continuidade anatômica com a porção ventral do **corpo estriado** ou *striatum* (composto pelos núcleos caudado, putame e globo pálido). Assim, a amígdala pode ser dividida em três diferentes porções: a basolateral, a olfatória e a centromedial.

A **porção basolateral da amígdala** é muito semelhante ao córtex cerebral e recebe fibras aferentes do próprio córtex e de núcleos talâmicos. Envia fibras para áreas anteriores dos gânglios da base ventrais e para o tálamo. A **porção olfatória** é pequena, sendo adjacente ao córtex olfatório, recebendo aferências deste córtex e enviando projeções principalmente para a parte centromedial da própria amígdala e para o hipotálamo. A **porção centromedial** recebe fibras da formação hipocampal, da ínsula, do córtex fronto-orbital e de núcleos talâmicos da linha média (principalmente com informação viscerosceptiva), e envia fibras para o hipotálamo e tronco encefálico.

A porção centromedial da amígdala se estende dorsalmente, formando o **componente dorsal da porção centromedial da amígdala**. Essa extensão é constituída por colunas de neurônios dispostos ao longo da estria terminal, até o núcleo da estria terminal.

A estria terminal é um feixe de fibras que corre ao longo da curvatura do núcleo caudado, entre este e o tálamo, e que

conecta o complexo septal à amígdala, no lobo temporal. O **núcleo da estria terminal** é um núcleo proeminente associado à estria, localizado imediatamente inferior à cabeça do núcleo caudado.

A estria terminal é um feixe de fibras que conecta os núcleos septais à amígdala, e que segue ao longo do núcleo caudado. Abaixo deste núcleo e associado à estria está o núcleo da estria terminal.

A porção centromedial do corpo amigdalóide também se estende ventralmente, constituindo o **componente ventral da porção centromedial da amígdala**, que é composta por colunas de neurônios dispostos sob o núcleo lentiforme (formado pelos núcleos do putame e globo pálido), também terminando no núcleo da estria terminal.

A amígdala estendida é a extensão da porção centromedial da amígdala, que segue o caminho da estria terminal, em direção aos outros gânglios da base.

Portanto, a amígdala estendida inclui: a amígdala centromedial, o núcleo da estria terminal e as faixas de neurônios que formam os componentes ventral e dorsal, que unem a amígdala centromedial a esse núcleo. A amígdala estendida recebe sinais, primariamente, das áreas corticais límbicas, que são modulados pelo córtex pré-frontal. Também recebe conexões diretas vindas do tálamo e se projeta basicamente sobre o hipotálamo e o tronco encefálico (Fig. 26.1).

Por longo tempo vista como um centro de processamento olfatório, a amígdala agora é considerada uma estrutura intimamente envolvida na regulação das mudanças associadas a comportamentos básicos para a sobrevivência. O sistema basal formado pela amígdala estendida e pelo pálido-estriado, juntamente com o **núcleo basal de Meynert (núcleo basilar)** e os núcleos septais, se projeta para o hipotálamo e mesencéfalo, e exerce influência sobre as respostas autonômicas, endócrinas e somatomotoras relacionadas com as experiências emocionais, regulando, assim, as atividades básicas de alimentação, consumo líquido e sexual.

O sistema de núcleos da base – amígdala estendida, pálido-estriado, de Meynert e septais –, se projeta para o hipotálamo e mesencéfalo para regular as atividades básicas de alimentação, consumo líquido e sexual.

A lesão experimental das amígdalas torna o animal dócil, descaracterizando-o afetivamente, além de eliminar sua capacidade de discriminação sexual e de reagir a situações perigosas. Por outro lado, o estímulo elétrico dessas estruturas provoca crises de violenta agressividade.

Em humanos, um das alterações causadas pela lesão da amígdala é a perda da capacidade de discriminação afetiva em relação ao meio externo, embora seja capaz de reconhe-

cer as coisas e pessoas à sua volta. Por exemplo, ao ver uma pessoa de seu relacionamento, ele a reconhece, mas não sabe dizer se gosta ou não dela.

Em humanos, a lesão da amígdala causa perda da capacidade de discriminação afetiva: o paciente não sabe se gosta ou não das pessoas ou coisas, embora as reconheça.

Neurocirurgias de remoção unilateral ou bilateral do complexo amigdalóide e porções ao redor do lobo temporal são feitas com o objetivo de resolver casos graves de epilepsias com manifestação de comportamentos agressivos socialmente inaceitáveis. A mudança do comportamento do indivíduo após tal cirurgia é notável, porém é variável de indivíduo para indivíduo, sendo a mudança em humanos menos acentuada do que em macacos. Dentre essas alterações podemos citar: apetite anormal, hipersexualidade e passividade aumentada. Alguns pacientes tornam-se mais lábeis emocionalmente, enquanto outros, menos lábeis, mas há sempre melhora do quadro que motivou a cirurgia.

A amígdala é, também, uma área envolvida com o comportamento de observação do meio, que opera no nível subconsciente, para coletar dados sobre as condições do momento. Com base nas informações obtidas, um padrão de resposta comportamental apropriado para cada ocasião é gerado. Assim, a amígdala é o centro identificador das condições ambientais. Se a situação é identificada como de risco, o padrão de resposta gerado é de medo e de ansiedade, colocando o animal em situação de alerta e em preparo para a fuga ou luta.

A amígdala é um centro identificador das condições ambientais e gera padrões comportamentais apropriados a cada ocasião, sendo envolvida com as manifestações de medo, ansiedade e pelas reações de luta ou fuga.

Em geral, a estimulação da amígdala pode causar quase todas as reações produzidas pela estimulação do hipotálamo, pois seus efeitos são mediados através do hipotálamo. Dentre esses efeitos estão incluídos: (1) aumento e diminuição da pressão arterial; (2) alteração da frequência cardíaca; (3) alteração da motilidade e secreção gastrointestinal; (4) defecação e micção; (5) dilatação da pupila ou constrição; (6) piloereção; (7) secreção de vários hormônios da adeno-hipófise, especialmente gonadotrofinas e ACTH.

Diferentes tipos de movimentos involuntários também são gerados pela amígdala, tais como: (1) movimentos tônicos (p. ex., levantar a cabeça ou torcer o corpo); (2) movimentos circulares; (3) movimentos rítmicos, ocasionalmente clônicos; (4) diferentes tipos de movimentos associados com olfação e alimentação. Além disso, estimulações em partes distintas do amígdala podem causar: inquietação, reações de recompensa e prazer, atividade sexual que inclui ereção, movimentos

copulatórios, ejaculação e ovulação, além de atividade uterina e parto prematuro. Todas essas reações e atividades são caracteristicamente intermediadas pelo hipotálamo.

O Septo e as Estruturas Mediais do Cérebro

O **septo verdadeiro** é uma área constituída por um complexo nuclear, que se estende ventralmente ao septo pelúcido até o giro subcaloso (Fig. 26.1). Nele se encontram: os núcleos septais dorsal, lateral e medial, os núcleos da banda diagonal de Broca, o núcleo da estria terminal e o núcleo da comissura anterior.

Os núcleos septais ficam situados à frente do tálamo, logo acima do hipotálamo.

Outras estruturas do cérebro medial que fazem parte do sistema límbico são: o estriado ventral e o pálido ventral. O primeiro contém: o *nucleus acumbens*, a substância inominada (núcleo basal de Meynert) e as porções ventrais do *núcleo caudado* e do *putame*. O *pálido ventral* contém a porção ventral do globo pálido.

Os **núcleos septais** são contínuos em suas adjacências: anteriormente com os neurônios da banda diagonal, constituindo o **sistema septo-banda diagonal**, e lateralmente com o núcleo basal de Meynert.

O **núcleo basal de Meynert**, também chamado de **substância inominada** (*substantia inominata*), é situado na região do estriado ventral, sendo constituído por grupamentos de neurônios colinérgicos que se dispõem desde a região septal até a porção mais caudal do globo pálido. Recebe sinais principalmente das áreas corticais límbicas e se projeta difusamente sobre o córtex cerebral. É uma estrutura envolvida nos mecanismos de vigília e de atenção.

O núcleo basal de Meynert, constituído por neurônios colinérgicos, se estende desde a região septal até a porção caudal do globo pálido, sendo envolvido nos mecanismos de vigília e de atenção.

Morfologicamente, a região septal e a região do estriado ventral são interligadas pela banda diagonal de Broca, e o estriado ventral é contínuo lateralmente com o complexo amigdalóide.

Os núcleos septais recebem sinais primariamente do hipocampo e do subículo, através do indúcio cinzento e da porção pré-comissural do fórnice (Fig. 26.1). Enviam fibras para o hipocampo (via fórnice), hipotálamo, mesencéfalo (via fascículo prosencefálico medial) e *habênula* (através da estria medular), que, por sua vez, se projeta sobre o mesencéfalo.

Assim, os núcleos septais são núcleos intermediários nas relações de outras estruturas límbicas com o hipotálamo e o tronco encefálico. Várias fibras que fazem essas conexões passam pela área septal e aí fazem sinapses, antes de alcan-

çarem seus destinos finais, principalmente as fibras vindas da formação hipocampal.

A lesão dos núcleos septais resulta na **síndrome septal**, caracterizada por reações exacerbadas aos estímulos externos, gerando comportamentos anormais de ingestão de alimentos e líquidos, intensa sexualidade e agressividade.

O sistema septo-banda diagonal do hipocampo é considerado como um **marca-passo para o ritmo hipocampal** num EEG. Assim, os circuitos septais têm um importante papel na modulação da excitabilidade hipocampal. Há sugestão de que a alteração no processamento de sinais nos circuitos septais possa estar relacionada com a geração da hiperexcitabilidade hipocampal anormal na epilepsia do lobo temporal. Por outro lado, a saída excitatória excessiva do hipocampo pode causar degeneração de neurônios septais, já que o hipocampo é uma área conhecida como epileptogênica. Os neurônios septais laterais e mediais recebem sinais vindos diretamente do hipocampo e há resultados de pesquisas mostrando que neurônios GABAérgicos septais são seletivamente vulneráveis à hiperexcitabilidade hipocampal. Essa intrincada relação anatomofuncional entre os núcleos septais e o hipocampo sugere uma interdependência entre a epilepsia do lobo temporal e as variantes das suas manifestações.

O Sistema Estriado-Pálido Ventral

Em contraste com o restante do córtex, as estruturas límbicas não se projetam diretamente para os gânglios da base, e sim, para o hipotálamo. Isto tem sido considerado um fator funcional diferencial entre o sistema límbico e as áreas não-límbicas e que contribuiu para excluir os núcleos da base desse sistema. Entretanto, a demonstração de que a *porção ântero-basal do corpo estriado* (que abriga o *nucleus acumbens* e porções mediais e ventrais do *putame* e da cabeça do *núcleo caudado*) recebe projeções de várias áreas límbicas levou vários autores a incluírem essa parte dos gânglios da base no rol das estruturas límbicas, bem como as *porções ventrais do globo pálido*, para onde se projeta o *nucleus acumbens*. Essas porções dos núcleos da base que se conectam com o sistema límbico formam o **sistema córtico-estriado-pálido ventral**, que fica localizado na base do lobo frontal, entre a substância perfurada anterior e a comissura anterior (Fig. 26.1). O **nucleus acumbens** se encontra na porção do estriado, onde o *putame* e a cabeça do *caudado* se unem, sob o braço anterior da cápsula interna. Esse sistema é, de fato, diferenciado funcionalmente do clássico **sistema córtico-estriado-pálido dorsal**, que é essencialmente relacionado com o controle motor.

Dentre as estruturas límbicas que enviam sinais para *porção ântero-basal do corpo estriado* podem-se citar: o córtex olfatório, o hipocampo, o córtex entorrinal e os giros insular e do cíngulo. Além de aferências límbicas, essa parte do estriado recebe também fibras vindas do córtex orbital medial e do pólo ou ponta temporal.

O *nucleus accumbens* se aloja na porção ântero-basal do corpo estriado e recebe projeções de áreas límbicas e do pólo temporal.

A porção ventral do globo pálido, situada próximo ao núcleo basal de Meynert, envia sinais principalmente para as áreas anteriores do córtex frontal (córtex pré-frontal e córtex cingular anterior). O circuito límbico-*accumbens*-pálido-córtex anterior sugere que esta porção do globo pálido possa participar da função de reconhecimento e discriminação visual de objetos por meio das vias pálido-nigrais, através da interação com áreas corticais mais posteriores.

Os Centros Límbicos do Diencefalo

Muitas áreas diencefálicas estão envolvidas com as funções do sistema límbico. O hipotálamo, por exemplo, coordena e modula a maioria das respostas autônomas relacionadas com os estados emocionais (tais como alegria, amor, raiva, medo e depressão), em resposta aos sinais enviados pelo lobo límbico. O hipotálamo não é responsável pela gênese do estado emocional, mas sim pela expressão do mesmo.

Embora todos os **núcleos hipotalâmicos** façam parte do sistema límbico, a importância do núcleo mamilar e da área pré-óptica dentro deste sistema merece destaque. Fibras aferentes límbicas oriundas do lobo temporal alcançam o hipotálamo via fórnice, estria terminal e trato amígdalo-hipotalâmico ventral, e todos estes tratos enviam fibras para o núcleo mamilar que, por sua vez, se projeta para o núcleo anterior do tálamo dorsal (via trato mamilotálamico).

Alguns **núcleos do tálamo dorsal** (Fig. 5.9, Cap. 5) fazem parte do sistema límbico, entre eles encontramos o **grupo nuclear anterior**, o **núcleo látero-dorsal** e o proeminente **núcleo dorso-medial**. Estes núcleos processam informações vindas do hipotálamo, da amígdala e do sistema estriado-pálido; e enviam projeções para o lobo límbico, área pré-frontal e áreas de associação temporal. Os **núcleos intralaminares** do tálamo fazem parte dos circuitos que ligam o sistema estriado-pálido ventral com áreas límbicas associadas do córtex.

As manifestações somáticas típicas de expressão da emoção geram sinais que retornam a estruturas límbicas telencefálicas via hipotálamo-tálamo, estabelecendo um mecanismo de *feedback* para atividade cortical, modulando o estado emocional. Pela retroalimentação, essa atividade pode ser ampliada progressivamente e evoluir para um estado de ansiedade, podendo até culminar com um estado de pânico, dependendo da intensidade desse *feedback*. Lesões ou estimulação do **tálamo dorso-medial** e dos núcleos anteriores estão correlacionadas com alterações da reatividade emocional do homem e dos animais, devido à interrupção de importante estação intermediária do circuito límbico.

O **núcleo habenuar** (habênula), no epitálamo (Fig. 5.10, Cap. 5), funciona como estação de ligação para informações que transitam de áreas límbicas do cérebro medial para a

formação reticular do diencefalo e mesencéfalo. A principal entrada da habênula é pela **estria medular** do tálamo (Fig. 26.1). Este caminho carrega sinais principalmente vindos do complexo septal e das áreas pré-ópticas e lateral do hipotálamo. A maior saída da habênula é por uma via rápida mielinizada que é o trato habênulo-interpeduncular. Estes eferentes habenulares terminam no núcleo interpeduncular e nos núcleos da rafe do tronco encefálico. Alguns neurônios habenulares enviam eferentes para as áreas septal e hipotalâmica, bem como para a área tegmentar e para a substância negra do mesencéfalo.

Os Centros Límbicos do Tronco Cerebral

Várias áreas do tronco encefálico enviam sinais para o sistema límbico. Uma delas é o **sistema dopaminérgico mesolímbico**. Este sistema é constituído por neurônios dopaminérgicos localizados tegmento ventral do mesencéfalo, medial e superior à substância negra. Ele se projeta para áreas corticais associadas diretamente e indiretamente com funções do sistema límbico, incluindo o lobo límbico, a amígdala, o estriado-pálido ventral, o lobo pré-frontal e as áreas de associação do córtex temporal.

O sistema dopaminérgico mesolímbico é constituído por neurônios dopaminérgicos localizados no tegmento ventral do mesencéfalo.

Dentre as demais áreas do tronco encefálico que mantêm conexões límbicas podemos citar: o **locus ceruleus** e os núcleos dorsais da rafe, que se projetam para o lobo límbico, bem como para a área septal e a amígdala.

A estimulação elétrica dos neurônios do **tegmento ventral do mesencéfalo** produz a sensação de recompensa e de prazer. O comprometimento dessa área se relaciona com uma diminuição na capacidade de se sentir recompensado pelas conquistas comuns da vida.

Nos vertebrados inferiores, como répteis e anfíbios, as respostas desencadeadas por estímulos nocivos são de origem reflexa, e as estruturas envolvidas nessas respostas são a formação reticular e o **locus ceruleus**.

O **locus ceruleus** é uma massa concentrada de neurônios secretores de noradrenalina, localizada na parte superior do assoalho do IV ventrículo. Nos humanos, essa estrutura primitiva ainda participa de mecanismos vitais para a sobrevivência, estando relacionada com o mecanismo de manutenção da vigília.

O locus ceruleus é uma massa concentrada de neurônios secretores de noradrenalina, localizada na parte superior do assoalho do IV ventrículo.

Os **núcleos dorsais da rafe**, localizados no tegmento da ponte, na rafe mediana, e produzem serotonina (5-HT) e fa-

zem parte do **sistema serotoninérgico**, e se conectam com áreas límbicas superiores, controlando a atividade dessas áreas.

Os núcleos dorsais da rafe da ponte produzem serotonina (5-HT) e fazem parte do sistema serotoninérgico.

CONEXÕES LÍMBICAS

A formação hipocampal tem amplas conexões com outras regiões do córtex, entre elas se incluem (Fig. 26.1): as fibras da via perfurante, o fórnice, as estrias longitudinais mediais e laterais, a estria medular etc.

A **via perfurante** é um dos importantes caminhos corticais para a **formação hipocampal**, ligando diretamente a **área entorrinal lateral** (área 28 de Brodmann, Fig. 5.11) a esta formação. As fibras nervosas desta via terminam nas camadas moleculares do **giro denteado** e **hipocampo**. Os **núcleos talâmicos** anterior, látero-dorsal, lateral, posterior e intralaminares também enviam projeções para a formação hipocampal.

O maior fluxo de informação que sai da formação hipocampal é o que segue em direção ao córtex cerebral. Essas projeções são difusas e não podem ser identificadas como um simples feixe de fibras. Muitas surgem de camadas do hipocampo e terminam no paleocórtex, no subículo e na área entorrinal, e do subículo sai a maioria das projeções da formação hipocampal para o neocórtex, nas áreas associativas neocorticais nos lobos frontal, parietal, occipital e temporal.

O **fórnice** é conjunto de fibras que surgem no subículo, seguem abaixo do corpo caloso e conectam a **formação hipocampal** principalmente com a **área septal** e os **núcleos mamilares**. É um feixe que transmite sinais nos dois sentidos, e algumas das suas fibras são comissurais. Estas conectam os dois hipocampos, o direito e o esquerdo. Na comissura anterior, estas fibras curvam posterior e ventralmente, correndo através da substância do hipotálamo e terminando nos núcleos mamilar, arqueado e ventromedial.

O fórnice é conjunto de fibras que seguem abaixo do corpo caloso e conectam a formação hipocampal principalmente com a área septal e o hipotálamo.

As mais significantes fibras do fórnice que enviam sinais para o hipocampo são as colinérgicas do trato septo-hipocampal. Estas fibras são axônios de neurônios do núcleo septal medial que terminam no hipocampo e no giro denteado. Neste trato também há fibras GABAérgicas; elas surgem no mesmo núcleo septal medial, mas terminam em sinapses inibitórias no hipocampo. O **indúcio cinzento**, constituído pela **estrias longitudinais mediais e laterais**, é uma extensão do hipocampo disposta sobre o corpo caloso, que termina na região septal.

FISIOLOGIA DO SISTEMA LÍMBICO

Através do processo evolutivo, os animais desenvolveram comportamentos em resposta aos estímulos ambientais para tornar possível a sua sobrevivência. Os animais superiores foram desenvolvendo condutas inatas e a habilidade no tratamento da memória para a aprendizagem, até chegarem à condição humana, com seus desejos, consciência das emoções e capacidade de intervir nas suas respostas emocionais, visando à concretização dos seus desejos. Tais atributos dependem da ampla integração nervosa que se estabeleceu ao longo da evolução, pois o sistema límbico acompanhou o processo de crescimento do neocórtex, e disto resultou o desenvolvimento de interações complexas entre as estruturas primitivas e destas com os novos circuitos corticais e subcorticais.

A maioria das estruturas do sistema límbico se conecta entre si, formando um longo e complexo circuito. A interação límbica é de tal monta que nenhuma dessas estruturas é exclusivamente responsável por este ou aquele tipo de estado afetivo. Porém, algumas estruturas contribuem mais efetivamente que outras para certo tipo de reação emocional ou visceral. Todas as ações e respostas aos estímulos ambientais dependem da integração das informações que alcançam as áreas corticais sensitivas. Esta integração é uma função das áreas de associação que se distribuem pela superfície do córtex.

As áreas sensitivas são normalmente classificadas em primária e secundária, sendo a primária tida como a região cortical “por onde entra a informação”, onde ocorre apenas o fenômeno da “sensação” do estímulo. A secundária tem como função o reconhecimento do padrão sensitivo; é aí que começa a “percepção do estímulo”. Desta área secundária, a “sensação” modulada pelo “reconhecimento”, é enviada para outras áreas, que são normalmente classificadas como “áreas terciárias”, onde associações mais amplas são feitas para o entendimento maior da informação. Assim, o “padrão sensitivo reconhecido” vai se aprofundando na complexa rede cortical e sendo confrontado com outros padrões correlatos já armazenados. Nessa progressão pelo córtex, a percepção do estímulo torna-se cada vez mais detalhada, pois gradativamente adquire nome, sinônimos e significados objetivos e subjetivos, além do significado emocional. Este é suscitado logo após a entrada do estímulo, no início da viagem pelas redes neuronais corticais. Dessa forma, as áreas pré-frontais, a parieto-têmporo-occipital, são consideradas associativas, pois integram as informações sensitivas, e, trabalhando junto com as áreas límbicas, promovem o planejamento de respostas e ações.

O **córtex pré-frontal** é considerado essencial para a integração dos dados para o planejamento e execução das ações motoras complexas, enquanto o **córtex parieto-têmporo-occipital** se relaciona com a integração das modalidades sensoriais (visão, audição, somestesia etc.) com a linguagem, ficando sob a *responsabilidade das áreas límbicas a integração*

dos dados novos com os aspectos emocionais e comportamentais memorizados para gerar a motivação. Após toda essa integração, o córtex motor primário pode dar início à ação.

Diversas funções foram sugeridas para as estruturas límbicas pelos primeiros anatomistas que se empenharam no estudo das mesmas.

Na **teoria de Papez**, a atividade originada nas áreas de associação neocorticais é transportada para o hipocampo, através dos giros do cíngulo e parahipocampal. Após o processamento dessa informação no hipocampo, sinais são enviados para o núcleo mamilar do hipotálamo, via fórnice. Em seguida se estabelece um processo de *feedback*, a partir de sinais gerados no núcleo mamilar, que se propagam para o núcleo anterior do tálamo (pelo trato mamilotálâmico). Este núcleo, por sua vez, envia sinais ao giro do cíngulo para produzir o sentimento associado com a emoção. Conexões intracorticais levam sinais até o hipocampo, e a experiência emocional é sustentada através de uma atividade reverberante dentro do circuito. Neste, a ligação do lobo límbico com o núcleo mamilar representa um meio para a regulação da atividade do sistema nervoso autônomo, durante a expressão das emoções, que é integrada e elaborada pelo hipotálamo. Para Papez, o pensamento pode intervir no comportamento emocional, e o processamento do comportamento pode influenciar os pensamentos e os sentimentos sem requerer *feedback* sensorial periférico.

A teoria de Papez foi sustentada por vários resultados oriundos de experimentos feitos com lesões em macacos, como os obtidos por Klüver e Bucy. Nesses experimentos foi observado que, após a remoção bilateral da maior parte dos lobos temporais (áreas neocorticais, formação hipocampal, giro parahipocampal, unco e amígdala), macacos exibiam uma **hiperoralidade**, examinando todos os objetos oralmente, colocando-os na boca, mordendo-os e roendo-os, e uma **hipersexualidade**, que incluía comportamentos hetero, homo e auto-sexuais. Os macacos também se tornaram muito domesticados e perderam o medo de pessoas, de outros animais e de situações que normalmente causariam respostas de terror, além de apresentarem perda da capacidade de atribuir significado para o estímulo visual. Este conjunto de mudanças comportamentais é conhecido como **síndrome Klüver-Bucy**. Em humanos, lesões similares causam alternância transitória entre placidez e medo.

Posteriormente, Yakolev e MacLean (em 1952) expandiram o conceito de sistema límbico, incluindo comportamentos e novas estruturas no circuito límbico de Papez.

A **teoria de MacLean** assume que o sistema límbico é o sistema central na mediação das emoções e coloca a teoria de Papez sobre uma sólida base experimental. Assim, MacLean concorda com a idéia de que o hipotálamo é o mecanismo efetor da expressão emocional e que o córtex cerebral avalia as qualidades afetivas da experiência, combinando-as com os estados sensoriais de medo, raiva, amor e ódio.

Como já mencionado, nos organismos mais primitivos, grande parte do sistema límbico está relacionada à olfação. MacLean sugeriu que, sendo o olfato um “sentido visceral” de grande importância para os animais primitivos, a complexidade crescente do comportamento afetivo animal teria integrado este sentido a outros mecanismos sensoriais, reduzindo a sua contribuição nas respostas comportamentais. A favor desta idéia existe o fato de que muitas estruturas límbicas são proporcionalmente maiores em espécies microsmáticas (que têm olfato diminuído) e anosmáticas (sem olfato, como o golfinho) do que nos seres macrosmáticos.

MacLean também sugeriu que o giro denteado e o hipocampo pudessem ter funções sensitivas primárias, pois recebem aferentes diretamente de fontes olfatórias, gustativas e viscerais, bem como projeções de outras áreas sensitivas do neocórtex. Por outro lado, o hipocampo se relaciona intimamente com o subículo e a amígdala. Os sinais que saem da *amígdala* são predominantemente *parassimpáticos*, relacionando-se com funções como alimentação, digestão, excreção e repouso corporal. O fluxo que deixa o *hipocampo*, contrariamente, seria predominantemente *simpático*, participando na regulação orgânica para a ação, ataque e fuga. Para MacLean, a *formação hipocampal* funcionaria como um sistema analisador, que busca as particularidades de uma experiência para relacioná-las simbolicamente com a experiência emocional. Assim, o hipocampo seria assistido pelo complexo amigdalóide, que é a estrutura diretamente relacionada com a experiência subjetiva da emoção. O *hipocampo* serviria de *córtex afetorreceptor* e a *formação hipocampal* de *córtex afetomotor*, analogamente ao que se dá no nível dos giros somestésicos e motor do neocórtex.

O papel do giro do cíngulo seria de um centro víscero-motor, integrando respostas autônomas e somatomotoras, bem como experiências emocionais. Esses mecanismos, segundo MacLean, sugerem “quão intensamente a emoção pode paralisar o pensamento e a ação conjuntamente”.

Para MacLean, o hipocampo seria um córtex afetorreceptor, a formação hipocampal, córtex afetomotor e o giro do cíngulo, víscero-motor.

Segundo MacLean, o processo evolutivo do encéfalo humano entregou ao homem uma herança de três encéfalos, já que a natureza de nada se desfaz durante a evolução. Assim, o homem é provido de um encéfalo mais antigo, semelhante ao dos répteis. O segundo encéfalo foi herdado dos mamíferos inferiores e o terceiro é uma aquisição dos mamíferos superiores, o qual atinge seu máximo desenvolvimento no homem, dando-lhe o poder ímpar da linguagem simbólica.

A parte “reptiliana” do encéfalo corresponde à maior porção do tronco encefálico, incluindo a substância reticular, o mesencéfalo e os gânglios da base. A parte dos mamíferos inferiores, que desempenha papel preponderante no com-

portamento emocional, age sobre as sensações emotivas, conferindo ao animal a capacidade de controlar suas ações. Essa parte tem maior capacidade para aprender com base na experiência imediata do encéfalo reptiliano, sendo mediadora nas respostas psicossomáticas e no comportamento emocional do animal. É o sistema límbico propriamente dito e inclui o paleocórtex e os núcleos relacionados do tronco encefálico. A última aquisição dos mamíferos superiores, o terceiro encéfalo de MacLean, é o neocórtex, que vem adicionar o intelecto às faculdades psíquicas já existentes nos mamíferos superiores.

Na teoria de MacLean, a emoção desagradável é considerada um meio informativo da presença de ameaça à autopreservação ou à preservação da espécie. A emoção agradável, ou que causa prazer, é informativa da remoção de qualquer ameaça ou de desejos satisfeitos. Segundo esse autor, as emoções podem ainda ser classificadas em primárias e secundárias. As **emoções primárias** seriam sentimentos ou afetos relacionados às necessidades corporais básicas como alimento, ar, água, território, sexo, alguns deles expressos como fome e sede. A partir destas geram-se **emoções secundárias**, tais como medo, raiva, ódio, amor, familiaridade e estranheza, e uma miríade de outros sentimentos ou combinações de sentimentos.

Os estudos de MacLean também evidenciaram a existência de duas porções diferentes dentro do anel límbico: um anel superior e outro inferior, de funções diferentes e por vezes opostas.

A **porção inferior do anel límbico** ou **fronto-temporal** é constituída pelo *córtex orbitário*, *córtex insular*, *pólos temporais* e *áreas piriformes*. A área principal de projeção dessas estruturas é a *amígdala*. Em animais: a estimulação elétrica ou química dessas estruturas causa efeitos autônomos e somáticos relacionados com funções alimentares, comportamento de procura e luta pela obtenção de alimento. No homem, a epilepsia psicomotora pode produzir quadros comparáveis aos obtidos experimentalmente em animais: sensações e reações como fome, sede, náusea, vômitos, frio-calor, sufocação, engasgo, urgência de micção ou defecação, além de medo, terror, tristeza, irrealidade, pressentimentos, familiaridade, estranheza, desejo de estar só, perseguição. Os automatismos que se seguem à aura parecem ser manifestações do estado subjetivo: comer, beber, vomitar, correr, raiva manifesta, gritar amedrontado. Os achados tanto de estimulação quanto de ablação mostraram claramente a relação do anel límbico inferior com a autopreservação.

A **porção superior do anel límbico** compreende o restante das estruturas límbicas, abrangendo a *área septal*, o *hipocampo* e o *giro do cíngulo*. A estimulação elétrica ou química desta porção em gatos machos causa reações de prazer e, às vezes, ereção peniana. Reações de coação dos genitais e até ejaculação foram também obtidas em macacos por MacLean.

Olds e seus colaboradores demonstraram que animais com eletrodos implantados na região septal pressionavam repetidamente uma alavanca, que ativava continuamente os eletrodos, a fim de se auto-estimularem. Heath, em 1962, demonstrou que, no homem, a estimulação dessa mesma região também produzia efeito de prazer (ou conforto muito grande). Assim, segundo esses resultados, as estruturas do anel superior funcionam elaborando os afetos ou os sentimentos de prazer relacionados com os aspectos agradáveis da procriação e responsáveis pela motivação para a cópula. Portanto, a porção superior do anel límbico teria a responsabilidade da preservação da espécie.

A teoria de MacLean trouxe uma grande contribuição para o entendimento da Fisiologia das Emoções. Mais tarde, Fulton (1953) demonstrou o envolvimento primário do *complexo órbito-ínsulo-têmporo-cingular* com a expressão emocional e a especial relação das porções mais laterais do neocórtex com o aprendizado e as funções intelectuais. Os achados de Fulton vieram contribuir com a teoria de MacLean.

Hoje, é bem conhecida a importância do hipocampo para o processo de armazenamento da memória, e que vinculação dos conteúdos memorizados com os seus respectivos significados emocionais é dependente da relação topográfica e funcional desta estrutura com o corpo amigdalóide. Por outro lado, as relações do neocórtex com o hipocampo permitem a ação do córtex pré-frontal sobre o complexo amigdalóide. Através desta ação o córtex pré-frontal exerce uma efetiva atividade moduladora sobre a amígdala, organizando e elaborando as reações emocionais com base nos processamentos dos dados que as diferentes áreas neocorticais recebem do tálamo. Assim, o *córtex pré-frontal* é considerado o principal centro de organizador do planejamento das reações emocionais.

Há uma via direta ligando tálamo, amígdala e tronco encefálico. Através desta o tálamo envia informações sensitivas para a amígdala que, por sua vez, atua sobre o tronco encefálico, podendo assim gerar respostas inespecíficas e rápidas, que antecipam o processamento cortical das informações sensitivas de entrada. Esta via tem um importante componente autonômico e medeia a ocorrência de reações emocionais abruptas, como reação abrupta de medo diante de determinadas situações.

Do ponto de vista filogenético, a amígdala é a estrutura límbica mais primitiva do cérebro. Nos seres humanos, ela alcança o amadurecimento funcional antes de todo o córtex, inclusive do hipocampo. Para LeDoux e seus colaboradores, essa pré-maturidade funcional relativa da amígdala é sugestiva de que na infância, nas primeiras fases da memória, a relação de um fato com o seu teor emocional seja armazenada de maneira pouco elaborada, o que pode dificultar qualquer mobilização posterior dos dados armazenados.

NEUROQUÍMICA DO COMPORTAMENTO EMOCIONAL

A formação hipocampal recebe forte contingente dos seis sistemas de **neurotransmissores** subcorticais; são as projeções **noradrenérgicas** do *locus ceruleus*; **serotoninérgicas** dos núcleos da rafe; **dopaminérgicas** do tegumento do mesencéfalo (que é o maior componente dopaminérgico do sistema límbico); **colinérgicas** vindas dos núcleos da banda diagonal de Broca e dos basais de Meynert; **GABAérgicas** do hipotálamo anterior; e **histaminérgicas** do hipotálamo ventral posterior. Desses seis sistemas de neurotransmissores reconhecidamente relacionados à fisiologia do sistema límbico, três sistemas são apontados como fundamentais na modificação do comportamento: o noradrenérgico, o serotoninérgico e o dopaminérgico.

Os **sistemas noradrenérgico e serotoninérgico** funcionam normalmente ativando áreas do sistema límbico e aumentando a atividade psicomotora, a sensação de bem-estar, o interesse pelo alimento, pela vida social, atividade sexual etc., aumentando a motivação para a vida. O **sistema serotoninérgico** ligado aos *núcleos da rafe* é implicado nas respostas agudas do estresse. Já foi observado que o estresse aumenta os níveis extracelulares de 5-HT no estriado ventral e decresce na área septal lateral, sugerindo que as fibras eferentes serotoninérgicas que alcançam essas áreas surgem de populações distintas de neurônios da rafe, que são diferentemente afetadas pelo estresse.

As fibras dos neurônios dopaminérgicos projetam-se da *substância negra* para os *gânglios da base* e exercem um importante papel inibitório sobre a atividade desses núcleos. Além desses neurônios da substância negra, há neurônios dopaminérgicos localizados no tegumento ventral do mesencéfalo medial e superior à substância negra, que são os neurônios do **sistema dopaminérgico mesolímbico**, que projetam fibras

principalmente para as porções medial e anterior do sistema límbico, especialmente para a amígdala, núcleo caudado anterior e giro do cíngulo anterior do córtex; todos eles são centros de controle potencialmente comportamental.

Além dos neurotransmissores, existem vários **neuromodulares** envolvidos com as funções do sistema límbico, bem como há vários **hormônios** que agem controlando comportamentos, mediando através do metabolismo ou agindo diretamente em sítios específicos do sistema límbico.

O **hormônio tireoidiano** aumenta o metabolismo geral do corpo e aumenta a atividade geral do sistema nervoso. É um hormônio extremamente importante para o nível do humor do indivíduo. A deficiência deste hormônio no adulto causa quadro de depressão e na infância causa *cretinismo*, síndrome caracterizada por retardo mental. A hipersecreção deste hormônio causa hiperexcitabilidade nervosa, gerando um estado de ansiedade e agitação motora de uma forma geral.

Os **hormônios sexuais** (testosterona e estrogênios) agem em áreas específicas do sistema límbico, aumentando a libido sexual e motivando o comportamento sexual. O impulso sexual feminino geralmente aumenta próximo da ovulação, quando a secreção de estrogênio é maior.

Os **hormônios supra-renais** (glicocorticóides do córtex e as catecolaminas da medula) modulam comportamentos, atuando diretamente em áreas do sistema límbico. A ação das catecolaminas em sinapses dessas áreas produz, por exemplo, as alterações periféricas típicas da ansiedade. Os glicocorticóides, como hormônios do estresse, ativam áreas específicas, modulando comportamentos emocionais.

Assim, vários sistemas químicos orgânicos têm um papel importante na determinação do comportamento dos animais. Portanto, as anormalidades de alguns desses sistemas formam as bases para algumas alterações de comportamento, patológicas ou não.

Fisiologia da Memória e Aprendizado

Memória, aprendizado e linguagem são processos interligados, muito complexos e que envolvem muitas áreas, tanto do lobo límbico como do neocórtex. Muitas definições de aprendizado e memória têm sido apresentadas e há muitas teorias recentes sobre os mecanismos responsáveis por esses processos, cujas diferenças freqüentemente refletem a orientação objetiva do investigador. As pesquisas dedicadas a esses assuntos têm utilizado uma ampla variedade de técnicas, desde técnicas baseadas no estudo comportamental até aquelas focadas em eventos moleculares. Apesar dos avanços alcançados nessas pesquisas, ainda não há uma teoria capaz de explicar completamente a fisiologia desses processos.

Quando se fala de memória e aprendizado, se faz necessária a introdução de alguns termos e expressões de muita utilidade, por serem bem adequados no trato deste assunto. Normalmente, os fatos registrados pelos sistemas sensoriais são chamados de *dados*, e as relações identificadas entre os dados observados, de *informação*. Assim, *memória* é a função relacionada com o armazenamento de dados, sendo o *aprendizado* a aquisição de novos conhecimentos ou informações, como *resultado da descoberta das relações entre os dados que definem as informações, e que têm o potencial de mudar o comportamento do animal em função de experiências passadas*.

Assim, aprende-se que existe uma relação definida de dados sensoriais que caracterizam uma forma, que, por sua vez, define um objeto (um animal, uma pessoa, uma cadeira etc.). Partindo da definição do objeto, análises podem ser feitas de relações mais complexas envolvendo este e outros objetos, terminando na descoberta de novas relações e, portanto, em novos aprendizados. Dessa forma, o aprendizado não pode ser desmembrado da memória, pois *aprender implica ser capaz de memorizar para então correlacionar dados*, já que, na maioria dos casos, essa correlação envolve dados oriundos de observações em tempos distintos. Dessa forma, *o aprendizado é uma estrutura hierárquica de relações entre dados*, pois se desenvolve a partir de um dado primitivo, que é o primeiro objeto memorizado, que forma a base da primeira relação, a qual será usada para o estabelecimento de outras relações. Estas vão sendo adicionadas à primeira

estrutura para criar uma estrutura lógica, que se torna cada vez mais complexa, mas também, cada vez mais lógica e mais abstrata.

Essa hierarquia se estabelece pela difusão dos dados pelas diversas áreas corticais, já que o aprendizado sempre inicia a partir de informações sensoriais, que vão se difundir e estabelecer padrões nas áreas sensoriais secundárias, para depois enviar dados e estabelecer padrões nas áreas de associação têmporo-parietais, frontais etc.

O objetivo deste capítulo é o estudo da Fisiologia da Memória e do Aprendizado, realçando os aspectos que interligam esses dois processos. Começando pela apresentação da classificação usual dos tipos de memória, serão discutidos os mecanismos básicos e as estruturas nervosas envolvidas no fenômeno da memorização. Ao final, serão feitos comentários sobre alguns aspectos dos distúrbios da memória.

MEMÓRIA

No animal, a memória é um fenômeno psíquico que envolve a formação de **engramas** ou **traços de memória**, que são os padrões representativos ou mnêmicos das impressões sensoriais recebidas, transmitidas e conscientizadas sob a forma de sensações.

Em se tratando de memória, é importante considerar dois processos que são independentes: o de **memorização** e o de **evocação**. O primeiro diz respeito ao *armazenamento de dados*, enquanto o segundo é referente à *recuperação de dados memorizados* ou “lembança”. Do ponto de vista neurofisiológico, esses dois processos envolvem mecanismos independentes. O processo de armazenamento de dados independe que haja ou não evocação. Entretanto, embora o processo de evocação possa estar íntegro, a evocação só se realiza se houver dados armazenados para serem evocados. A evocação é parte desta definição, porque o único caminho para decidir se um indivíduo lembra ou não de alguma coisa é através de habilidade para evocá-la. Do ponto de vista neurológico, o fato de haver falha em um não implica ausência do outro. A incapacidade de memorização não implica dano no processo de evocação e vice-versa.

Tipos de Memória

Com relação ao processo de armazenamento, a memória pode ser classificada como: sensorial, primária (ou de curto prazo) e secundária (ou de longo prazo).

MEMÓRIA SENSORIAL OU IMEDIATA

Diz respeito ao armazenamento de dados nas áreas sensoriais do cérebro logo após a experiência sensorial, e que permanece inalterada por um intervalo muito curto de tempo. É o registro de uma sensação (som, imagem, tato etc.) sem qualquer processamento, em uma área sensitiva primária específica, sendo um estágio inicial do processamento da memória. Usualmente esses sinais podem permanecer disponíveis para análise por décimos de segundo mas são trocados por novos sinais sensoriais em menos de um segundo. Entretanto, durante o curto intervalo de tempo em que a informação sensorial permanece no cérebro, os dados podem ser usados em vários processamentos, podendo ser examinados para o levantamento dos seus pontos importantes.

MEMÓRIA PRIMÁRIA OU DE CURTO PRAZO

Também chamada de memória recente por alguns autores, é a memória referente a informações (fatos, letras, palavras, números etc.) recentes, sendo uma instância adiante da memória sensorial, reversível e temporária, pois se desfaz após um breve período de tempo, se não houver reforço dessas informações. A memória de curto prazo se forma rapidamente, dentro de milissegundos, e normalmente dura por períodos de poucos segundos a uma hora. É o caso da memorização temporária de um número de telefone durante a sua discagem.

Uma característica importante da memória primária é que a informação armazenada fica imediatamente disponível, sem exigir que a pessoa necessite fazer uma varredura em seu banco de memória para então usá-la. Uma outra característica relevante é que quando dados novos da informação são colocados dentro desse “estoque primário”, os dados anteriores são deslocados. Isto quer dizer que, quando uma pessoa olha um segundo número de telefone, o primeiro é normalmente perdido, e se ela vê uma sucessão de cenas visuais apresentadas a ela rapidamente, a última informação é aquela que permanece proeminente na memória primária.

MEMÓRIA SECUNDÁRIA OU DE LONGO PRAZO

Também chamada de memória fixada, memória permanente ou remota, é a memória referente a informações mantidas por um período de tempo extenso (horas, dias ou anos), potencialmente por toda a vida do indivíduo, sendo necessário pelo menos 12 horas para o seu estabelecimento. É a fase da memorização que depende de transformações na estrutura química ou física dos neurônios.

Chama-se de **consolidação** o processo de conversão da memória primária em secundária, sendo um processo que requer 5-10 minutos, para a consolidação mínima, e horas, para a consolidação completa. Na consolidação o conteúdo da memória secundária é usado no processamento da informação nova; assim, os dados novos e os remotos são comparados na busca de similaridades e diferenças, para criar uma memória estruturada e lógica. Assim, as memórias novas são estocadas em associação direta com outras memorizadas de mesmo tipo, facilitando o processo de evocação de dados antigos. A utilização repetida dos dados armazenados na memória primária é a base do mecanismo para transformá-los em memória definitiva ou secundária e o tempo de armazenamento os tornará parte da memória remota.

Do ponto de vista da resposta disparada pelo conteúdo memorizado, a memória pode ainda ser classificada em **reflexa** e **declarativa**. A primeira é automática e está relacionada a processos rápidos que não dependem da consciência ou processos cognitivos como comparação e avaliação, se processando em nível subconsciente ou inconsciente. A memória declarativa depende de reflexão consciente e envolve verbalização e capacidade simbólica, resultando de um processo mais demorado, pois é processada no nível consciente e implica mecanismos motores. A memória reflexa deve se relacionar com processamentos no nível de circuitos límbicos mais antigos, relacionados com as emoções primárias ou inatas, que são estruturas arquicerebrais, como a amígdala, além do arquicerebelo e, talvez, o paleocerebelo. Já a memória declarativa deve envolver processos de áreas do neo e paleocórtex do lobo temporal e o diencéfalo.

Existe uma outra classificação da memória que, na realidade, se refere à memória secundária, e que divide a memória em implícita e explícita (ou declarativa). A memória explícita é o resultado do armazenamento de episódios vividos ao longo do dia e de informações oriundas dos diversos estímulos vivenciados. A memória implícita é fortemente influenciada pela explícita, por novas associações depois de um período de vigília, e, após 12 horas de sono, o conteúdo dessa memória é totalmente diferente.

Bases Fisiológicas da Memória

De acordo com os conhecimentos atuais, os fenômenos relacionados com o aprendizado e a memória envolvem alterações tanto no nível dos circuitos neuronais quanto no nível sináptico.

A plasticidade sináptica é muito grande e envolve vários parâmetros. A mudança na condutância da membrana pré-sináptica ou da pós-sináptica, bem como na sensibilidade dos receptores sinápticos, altera significativamente a resposta sináptica. Um reforço no influxo de cálcio no terminal pré-sináptico pelo aumento da condutância nessa membrana aumenta a liberação de neurotransmissor, ampliando o sinal

para o neurônio pós-sináptico. Por outro lado, um decréscimo nesses parâmetros reduz o sinal.

Mecanismos da Memória Primária

A curta duração da memória primária sugere alterações nervosas transitórias, que podem manter vivo um traço da memória por um período de tempo limitado, e há alguns mecanismos considerados capazes de explicar o seu estabelecimento. São eles: os circuitos reverberantes, a potenciação pós-tetânica (ou de longo prazo) e a facilitação ou inibição pré-sináptica (ver Caps. 3 e 4).

A **teoria do circuito reverberante** da memória resultou da observação de que a estimulação intensa do córtex é capaz de produzir atividade reverberante. Quando um estímulo elétrico tetanizante (de alta frequência) é aplicado diretamente na superfície do córtex cerebral por um intervalo de tempo de quase um segundo, após a suspensão da estimulação, a área excitada continua a emitir potenciais de ação rítmicos por curto período de tempo. Essa atividade reverberante parece ser resultante da excitação de circuitos reverberantes locais ou de reverberação em circuitos entre o córtex e o tálamo ou outras áreas subcorticais. Esta teoria é sustentada pela compatibilidade entre certas propriedades dos circuitos reverberantes e as características da memória de curto prazo. Tais circuitos sofrem o efeito da fadiga sináptica e o acesso de novos sinais ao circuito interfere com a reverberação, o que pode explicar o enfraquecimento da memória primária e a substituição temporal de dados. Mas uma observação que contribui fortemente com esta teoria é que qualquer fator que bloqueie a função cerebral (como um estado de coma temporário ou anestesia) bloqueia a resposta reverberante e remove a memória primária.

A **potenciação pós-tetânica** ou **de longo prazo** é uma característica da transmissão sináptica já estudada no Cap. 3, sendo um efeito encontrado em muitas partes do SNC, incluindo os neurônios motores anteriores da medula. A estimulação tetânica dessas áreas produz uma pronunciada e prolongada elevação do potencial pós-sináptico excitatório após o da fadiga sináptica, aumentando a probabilidade de disparo do neurônio pós-sináptico em resposta a um sinal subsequente, sendo um efeito que pode durar até algumas horas. Se a sinapse é estimulada de novo durante esse período de potenciação, o neurônio responde muito mais intensamente que o seu normal. A potenciação pós-tetânica envolve mecanismos pré e pós-sinápticos, tendo como causa um aumento na liberação de neurotransmissor pelos terminais devido ao acúmulo de Ca^{++} nos terminais pré-sinápticos. Já foi observado que, sob condições especiais, os neurônios granulares pós-sinápticos do giro denteado podem permanecer no estado de potenciação por um período de até 2 a 3 semanas. Nessa situação, um aumento na quantidade de liberação de glutamato pelos terminais pré-sinápticos do hipocampo foi detectado,

implicando a ativação de receptores pós-sinápticos NMDA (N-metil-D-aspartato) de glutamato, além de um aumento do influxo de cálcio na membrana pós-sináptica.

A **facilitação e a inibição pré-sináptica** envolvem circuitos como o descrito no Cap. 4, que abrange sinapses do tipo axo-axônico, sendo encontrado em várias partes do SNC. Na Fig. 4.5 pode ser observado que a estimulação do terminal T2 que faz sinapse sobre o outro terminal (T1) pode inibir ou facilitar a descarga deste último, alterando temporalmente (retardando ou facilitando) essa descarga de muitos minutos ou horas. Embora esse tipo de circuito sugira fortemente um mecanismo de memória primária, ainda não há confirmação experimental dessa relação.

Mecanismos da Memória Secundária

Hoje é aceito que a memória de longo prazo esteja diretamente associada à síntese de proteínas. Isto envolve a comunicação com o núcleo do neurônio e a ativação dos mecanismos para transcrição de DNA, que é provavelmente dependente de um ou mais dos “sistemas de segundos mensageiros”, sendo, portanto, um processo que demanda algum tempo e exige uma atividade sináptica aumentada. Essa síntese de proteínas associada à memorização pode estar relacionada com mudanças morfológicas do neurônio que propiciem o desenvolvimento de ramificações de seus prolongamentos (axônio e dendritos) para a formação de novas sinapses e construção de circuitos, bem como mudanças físico-químicas das sinapses, que facilitem permanentemente a transmissão de impulsos. O circuito facilitado ao todo pode ser considerado um *engrama* ou *traço de memória*.

Há na literatura fortes sugestões de que a memória de longo prazo resulte de mudanças morfológicas nas sinapses que surgem de alterações nos circuitos neuronais, seja por mudanças no número de terminais pré-sinápticos, nos tamanhos dos terminais ou no tamanho e condutividade dos dendritos. Há um século, Cajal descobriu que o número de dendritos dos neurônios do córtex cerebral aumenta com a idade e observações atuais têm mostrado que a inatividade de regiões do córtex causa estreitamento cortical. Um exemplo disso é o estreitamento do córtex visual em animais sem olhos. Por outro lado, a estimulação intensa e prolongada do córtex visual aumenta o número de ramificações nas terminações no córtex desta área. Em adição a essas observações, existe uma teoria de que no início da vida um excesso de conexões sinápticas é feito, mas somente aquelas que são ativadas continuamente permanecem funcionais, sendo que sinapses não usadas e neurônios não usados desaparecem completamente.

As mudanças morfológicas nos circuitos neuronais podem causar aumento permanente ou semipermanente da facilitação de circuitos neuronais específicos, permitindo que os sinais passem através dos circuitos com mais facilidade, ou que o traço de memória seja acessado mais facilmente. Isto

explicaria no aumento da facilidade de acesso a um grupo de dados memorizados com o fortalecimento da sua fixação no cérebro, ou seja, quanto mais freqüentemente os dados são evocados, ou repetida a experiência sensorial relacionada com eles, mais forte fica o *traço de memória*.

Experimentos realizados com a lesma *aplysia* revelaram vários mecanismos de memória que resultam de mudanças físicas e químicas nos terminais pré-sinápticos e possivelmente em todo o neurônio pré-sináptico. Um desses mecanismos envolve o fenômeno chamado de **habituação**, e um outro é a **facilitação pré-sináptica**. Ambos ocorrem na transmissão sináptica em um circuito do tipo apresentado na Fig. 27.1, que é um tipo de circuito de controle pré-sináptico descrito no Cap. 4. Um dos terminais sinápticos se forma a partir de um neurônio sensorial primário, sendo um *terminal sensorial*, e o outro um *terminal facilitador*. Quando somente o primeiro terminal é estimulado repetidamente, a despolarização da membrana pós-sináptica assume um dado nível, o qual diminui ou aumenta com a estimulação do segundo terminal, de acordo com o tipo de sinapse que este faz com o primeiro. Se a sinapse axo-axônica for inibitória, a estimulação repetida do terminal facilitador diminui cada vez mais a descarga do terminal sensorial, até quase cessar a transmissão sináptica, ocorrendo o fenômeno da *habituação*. Se a sinapse axo-axônica do terminal facilitador sobre o sensorial for excitatória, ocorrerá o fenômeno de *facilitação* em vez de habituação. Este é um tipo de circuito de memória que perde sua capacidade de resposta a eventos repetitivos que são insignificantes.

Um dos exemplos da potencialidade desse fenômeno de *habituação* é o sistema de controle da dor. Se um estímulo

nocivo excita repetidamente, ao mesmo tempo, os dois terminais, o sinal transmitido torna-se progressivamente mais fraco, terminando por haver *habituação ao estímulo nocivo e diminuição da sensação dolorosa*.

Nos experimentos com *aplysia* foi verificado que a *facilitação* pode permanecer forte por horas, dias ou semanas, sem estimulações adicionais após o seu estabelecimento. É especialmente interessante que, nesse tipo de circuito, poucas estimulações repetidas são suficientes para causar habituação ou facilitação.

No nível molecular, a *habituação* resulta da abertura progressiva de canais de Ca^{++} na membrana do terminal, aumentando a quantidade de neurotransmissor liberado, enquanto a *facilitação* envolve a formação de AMPc dentro do terminal, como esquematizado na Fig. 27.1. O neurotransmissor encontrado nos circuitos de facilitação pré-sináptica corticais é, freqüentemente, a serotonina (5-HT). A ação deste neurotransmissor no terminal pré-sináptico sensorial ativa receptores acoplados à enzima adenilciclase dentro da membrana, dando formação a AMPc dentro do terminal pré-sináptico sensorial. O AMPc ativa a *proteína quinase* específica que bloqueia certo número de canais de potássio. Isto aumenta a duração do potencial pré-sináptico, que, por sua vez, aumenta o influxo de Ca^{++} e a liberação de neurotransmissor, já que efluxo de K^{+} para fora do terminal é o mecanismo usual para recuperar a partir do PA. Este bloqueio dos canais de K^{+} pode durar dias, meses ou mais. Assim, de uma forma indireta, um traço de memória de longo prazo é produzido como resultado do efeito associativo prolongado da estimulação simultânea do neurônio

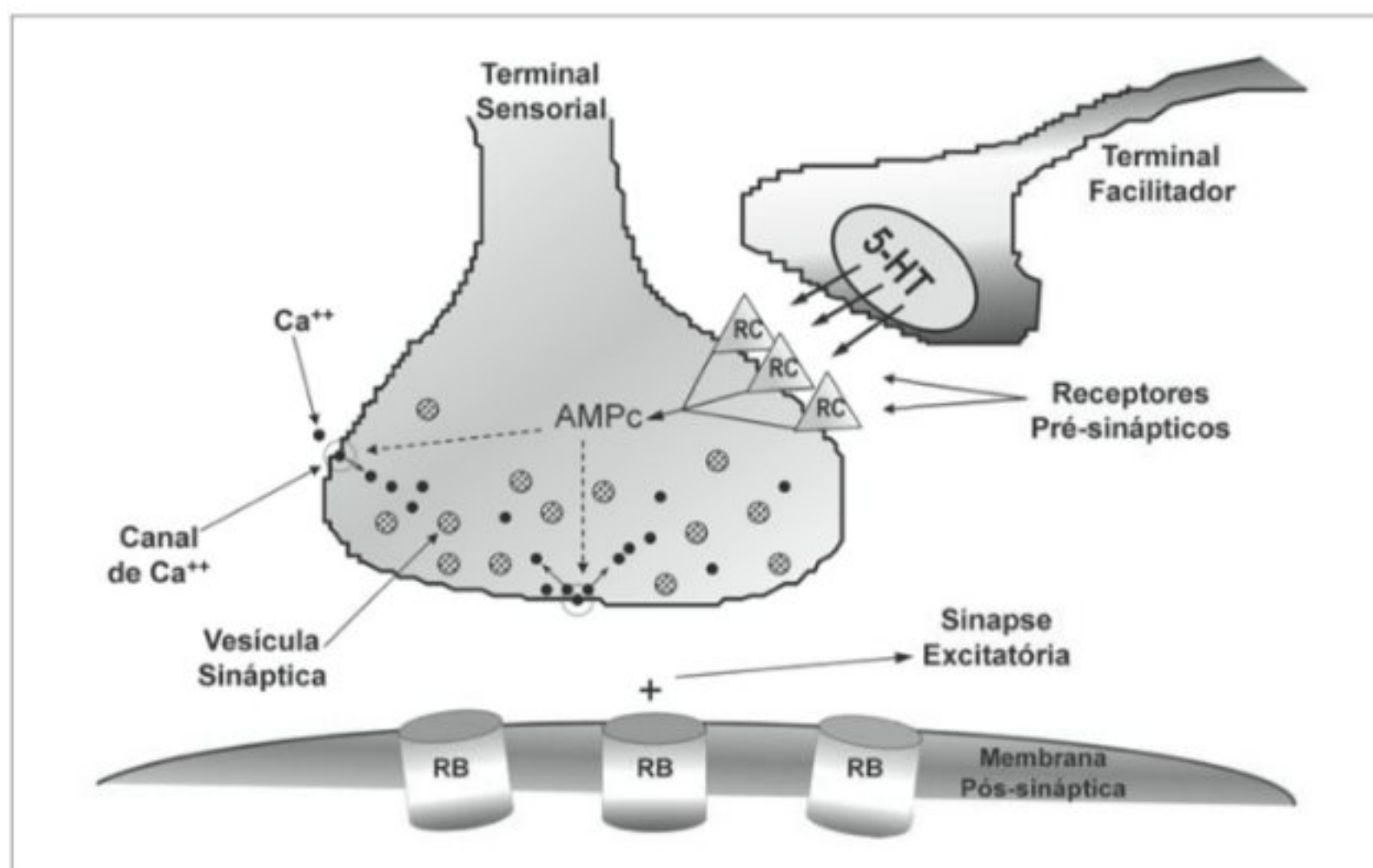


FIG. 27.1 Circuito de habituação e facilitação pré-sináptica. É tipicamente um circuito de controle pré-sináptico, envolvendo uma sinapse axo-axônica inibitória ou excitatória, que regula a liberação do neurotransmissor. Quando inibitória, o fenômeno observado é a habituação e, quando excitatória, é a facilitação. A habituação resulta do aumento do influxo de Ca^{++} no axoplasma. Na facilitação o aumento deste influxo resulta da formação de AMPc pela ativação da adenilciclase da membrana pré-sináptica.

sensitivo e do facilitador. Na realidade, fenômenos tanto podem funcionar como mecanismo de memória de longo prazo como de curto prazo.

Áreas Cerebrais Envolvidas no Processo de Memória

Hoje se acredita que a maior parte do sistema nervoso esteja implicada no fenômeno da memória, pois em todas as regiões nervosas há neurônios com a propriedade de plasticidade necessária para o armazenamento de informações. Entretanto, a formação hipocampal é considerada uma área essencial para a consolidação da memória primária em secundária. Lesões no hipocampo, além de afetarem a fixação, podem também alterar a evocação. Já lesões talâmicas podem comprometer a memória de evocação isoladamente, sem que haja um prejuízo em relação à capacidade de fixação da memória.

A remoção cirúrgica bilateral da porção anterior do lobo temporal, em pacientes sofrendo de formas severas de epilepsia, mostra que tais pacientes mantêm a habilidade para aprender em uma velocidade normal, mas esquecem rapidamente a informação. Assim, os mecanismos da memória primária permanecem intactos, mas a habilidade de consolidação da informação como memória secundária é perdida. Nessas cirurgias, são normalmente removidos o hipocampo, a amígdala e o córtex do lobo temporal anterior.

Já o dano no tálamo dorsal, especialmente do núcleo medial dorsal, resulta em problemas com o início do aprendizado. Entretanto, as informações já armazenadas são normalmente lembradas. Nesses pacientes, o mecanismo para transferência de informação para memória de longo prazo permanece intacto, apesar do prejuízo no processo de aquisição de novas informações.

Além da formação hipocampal, há outras regiões do SNC que são importantes nos processos mnêmicos. A área de associação temporal inferior é importante na memória de curto prazo. Entretanto, a natureza da perda de memória observada por lesão em cada hemisfério é diferente. A lesão da área temporal inferior do hemisfério direito gera um déficit severo na memória visual de curto prazo, enquanto perda deste tipo de memória é menos severa quando a lesão acomete a mesma área do hemisfério esquerdo. Neste caso, uma deficiência na memória verbal de curto prazo também é observada. Essa lateralização do processo de memória se reflete na bem conhecida lateralização da linguagem.

A Memória e o Sono

Pesquisas têm demonstrado que, entre outras coisas, o sono é essencial para a consolidação da memória. Sabe-se que o processo de plasticidade sináptica é modulado pela atividade hipócnica, que se intensifica muito durante o sono

profundo. Nesta fase há um aumento importante da síntese protéica, bem como alterações relacionadas com a reestruturação da membrana e a ramificação dos prolongamentos neuronais.

Um estudo recente procurou identificar a relação entre sono e memória explícita, analisando os resultados da memorização por associações de palavras contidas em uma lista de 60 pares de palavras. Os voluntários foram divididos em grupos. O primeiro grupo foi testado após um período de 12 horas de descanso e o segundo, depois de passar acordado esse mesmo tempo. Outros dois grupos foram apresentados a uma outra lista de palavras 12 minutos antes do teste, depois de passarem pelos mesmos testes que os dois primeiros. O parâmetro avaliado em todos os casos foi quanto cada uma das pessoas conseguia lembrar da lista inicial. Uma das observações feitas foi que o grupo que dormiu lembrou de um número muito maior de palavras do que o grupo que não dormiu. Os resultados permitiram concluir que a memória não só é protegida pelo sono, mas também fortemente influenciada por novas associações depois de um período de vigília.

Distúrbios da Memória

Segundo o neurocientista Iván Izquierdo, apenas motivos biológicos, como a atrofia sináptica causada pela falta de uso ou por doenças degenerativas, como Parkinson ou Alzheimer, podem destruir memórias, pois cerca de 70% das pessoas com mais de 70 anos não apresentam déficit de memória. Esse autor acredita que o esquecimento seja um aspecto importante do processo de memorização, sendo a extinção de determinadas memórias e a repressão de outras, dois mecanismos fisiológicos inconscientes naturais. Assim, a memorização organizada de forma “inteligente” incluiria o esquecimento como processo de seleção que permitiria o armazenamento de dados de uma forma lógica e o direcionamento mais preciso de determinados processos.

De fato, uma pesquisa feita nos Estados Unidos verificou que pessoas com mais de 60 anos, que reclamavam de problemas significativos de memória, mas que ainda assim tinham aproveitamento normal em testes mnemônicos, apresentavam redução na massa cinzenta cerebral, embora não tivessem recebido diagnóstico de Alzheimer ou de comprometimento cognitivo leve.

Nos estágios iniciais da doença de Alzheimer, há uma perda progressiva da habilidade para consolidação da memória. Do ponto de vista neuroanatômico, a primeira área a mostrar dano é o sistema límbico, sendo o hipocampo a primeira estrutura afetada pela doença, e aquela que é mais severamente danificada. Isto mostra a essencialidade do hipocampo para a consolidação da memória. Nesta doença, também é observada uma perda de neurônios colinérgicos nos núcleos da base, mas isto parece ser secundário.

Os distúrbios mnésticos podem se manifestar por meio de alterações quantitativas e/ou qualitativas.

ALTERAÇÕES QUANTITATIVAS DA MEMÓRIA

A **hipermnesia** consiste no aumento da capacidade mnêmica ou aumento extraordinário da capacidade de memorizar. Geralmente, a hipermnesia se apresenta de uma forma fugaz e é acompanhada de aceleração do curso do pensamento, havendo incapacidade para o controle voluntário das lembranças e direcionamento do seu conteúdo, sendo este repleto de recordações antigas.

A hipermnesia pode ser observada em calculadores prodigiosos, histriônicos, na fase maníaca do transtorno afetivo bipolar e em intoxicações agudas por álcool, mescalina, anfetamina, cocaína, e nos casos hipnóticos. Episódios momentâneos ocorrem em *delirium* febril. O paciente delirante pode apresentar hipermnesia em relação a tudo que possa enriquecer e sustentar o seu delírio. Alguns casos raros de oligofrenia manifestam uma alteração que é chamada de “hipertrofia de memória”, constituída por um aumento extraordinário da memória reflexa, sendo este, talvez, um mecanismo de compensação do déficit intelectual.

A **amnésia** e a **hipomnésia** dizem respeito, respectivamente, à abolição e à diminuição da atividade mnêmica. A Tabela 27.1 apresenta a classificação das amnésias e hipomnésias de acordo com a sua extensão, ao tempo de armazenamento do conteúdo, à causa e à evolução.

A **amnésia maciça** abrange todos os períodos da vida do indivíduo, e ele não consegue evocar nada em relação a sua vida e a sua identidade, enquanto a **amnésia lacunar** é limitada a fragmentos do passado, ou seja, a falha de memória abrange apenas certo período da vida. A primeira pode ocorrer por traumatismo cranioencefálico, numa fase terminal de demência ou na histeria. A segunda pode ser observada no *delirium*, no coma, em crises tônico-clônicas, sejam epiléticas ou provocadas por ECT (eletroconvulsoterapia), além de estados de grande agitação maníaca ou de ansiedade intensa e na demência por multiinfarto. Nas **amnésias sistemáticas** ou **seletivas** há ausência de uma relação temporal entre os objetos ou fatos esquecidos, que podem se associar pelas suas naturezas, pelas conotações afetivas etc. É um tipo de amnésia comum na histeria.

As **amnésias orgânicas** resultam de dano cerebral, que pode ser de origem traumática, infecciosa, tóxica ou dege-

nerativa. As **amnésias psicogênicas** são isentas de causa orgânica, mas não ocorrem apenas em caso de histeria, podendo advir de várias situações, tais como ansiedade, fadiga pós-estresse etc.

A **amnésia anterógrada** ou de fixação é caracterizada pela incapacidade de transformar a memória primária em memória secundária, estando associada a lesões hipocampusais. Pode ocorrer naturalmente na velhice, e pode acompanhar quadros de grande agitação psicomotora ou de intensa ansiedade e no *delirium*. É comum na doença de Alzheimer, na síndrome de Korsakoff e na síndrome demencial resultante de arteriosclerose cerebral (ou demência multiinfarto), traumatismo cranioencefálico, epilepsia, alcoolismo, neurosífilis etc. Pacientes de depressão e transtorno obsessivo compulsivo podem se queixar de dificuldade para memorização de fatos novos, mas, em geral, esta resulta da diminuição do nível da atenção que costuma acompanhar esses quadros. Na **amnésia retrógrada** há impossibilidade de evocar no presente memórias de um passado mais distante, estando normalmente associada a lesões talâmicas. É difícil ocorrer sem que haja distúrbios na consolidação da memória. Pode ser observada em traumatismos cranioencefálicos, processos infecciosos do cérebro, intoxicações por monóxido de carbono, nos estados avançados do alcoolismo e na histeria dissociativa, bem como na senilidade. A **hipomnésia mista** (ou de fixação-evocação, ou retro-antegrada) é a forma de amnésia temporal mais comum, sendo típica da demência e dos estados de confusão mental, podendo resultar de traumatismo cranioencefálico ou fazer parte do quadro pós-ECT.

ALTERAÇÕES QUALITATIVAS DA MEMÓRIA

Neste tipo de alteração mnêmica há alteração no conteúdo da memória, podendo ocorrer falha tanto no reconhecimento como na localização das recordações. As alterações qualitativas da memória são: **alomnésia**, **paramnésia**, **déjà vu**, **jamaí vu**, **criptomnésia** e **ecmnésia**.

A **alomnésia** ou **ilusão mnêmica** é a recordação equivocada, ocorrendo alteração involuntária do conteúdo mnêmico. É comum nos estados confusionais e crepusculares, além de ocorrer na síndrome de Korsakoff, na esquizofrenia e na paranóia. Na mania e na melancolia, resulta da modificação das lembranças sob influência do afeto dominante. Há em torno da **paramnésia** ou **alucinação mnêmica** um grande desacordo entre autores, mas nesta parece ocorrer

TABELA 27.1 Classificação das amnésias e hipomnésias

Quanto à extensão	Quanto à causa	Quanto ao tempo	Quanto à evolução
Maciça	Orgânica	Anterógrada ou de fixação	Reversível
Lacunar	Psicogênica	Retrógrada	Irreversível ou definitiva
Sistemática ou seletiva		Mista	Progressiva

uma criação mnêmica de fatos não ocorridos. Geralmente acompanha psicoses, como a esquizofrenia. Pode ser dividida em três variedades: fantástica (na qual o indivíduo tem como recordação o produto de uma imaginação), *déjà vu* e *jamais vu* (ambos já discutidos no Cap. 25). A **criptomnésia** se refere à perda da noção da lembrança como recordação, sendo considerada pelo indivíduo acometido como uma criação nova da sua própria mente. A **ecmnésia** tem várias interpretações, mas em sentido estrito, consiste na súbita revivência de determinados períodos do passado individual, representando o oposto da criptomnésia. É uma verdadeira presentificação de situações do passado. Há autores que chamam a ecmnésia de “delírio e alucinação do passado”, e para outros, ela é um tipo de criptomnésia ou uma hipermnésia alucinatória. A expressão ecmnésia costuma ser usada como sinônimo de “memória panorâmica”, “hipermnésia evocativa” (situação de morte iminente). É um fenômeno que pode se apresentar em estados dissociativos histéricos (no sonambulismo e na puerilidade histérica), na demência, em estados confusório-ôníricos (no delírio ocupacional), na intoxicação por alucinógenos e em estados crepusculares epilépticos.

MEMÓRIA E APRENDIZADO

O processo de aprendizagem inclui o modo como os seres adquirem novos conhecimentos, desenvolvem competências e mudam os seus comportamentos. Segundo alguns autores, a aprendizagem é o processo que leva à mudança de conduta, seja por condicionamento operante, experiência ou ambos, através de técnicas de ensino ou pela simples aquisição de hábitos. Entretanto, a aprendizagem humana difere do adestramento dos demais animais (puramente condicionante) pelo fato de envolver a *vontade de aprender*, que é uma característica essencial do psiquismo humano, e por ser um processo dinâmico (sempre em mutação) e criativo (por buscar novos métodos de aprendizagem). O ser humano nasce potencialmente inclinado para o aprendizado, necessitando, no entanto, de estímulos externos e internos (motivação, necessidade) para que este processo seja possível ou se torne mais rápido. Há aprendizado que pode ser considerado nato, como aprender a falar, andar, exigindo apenas o processo de maturação anatomofisiológica. Mas a motivação tem um

papel fundamental na aprendizagem, principalmente pelo fato de a maioria da aprendizagem ocorrer no meio social. O indivíduo aprende e a sua conduta normalmente muda por influência desses fatores e, naturalmente, pela sua herança genética.

Do ponto de vista fisiológico, o aprendizado e a memória são interdependentes, estando ligados ao processo de desenvolvimento de prolongamentos neuronais e o estabelecimento de circuitos lógicos de memória. Existem múltiplos sistemas de memória espalhados por diferentes áreas do cérebro, com conexões e vias que podem interconectá-los, formando circuitos ainda maiores. Pesquisas realizadas nos últimos 10 anos têm demonstrado a capacidade de crescimento do cérebro, não no sentido do aumento do número de neurônios, mas sim no acréscimo de conexões neuronais. Alguns pioneiros na pesquisa do comportamento biológico como D. Hebb, do Canadá, e J. Konorski, da Polônia, já apontavam as possíveis mudanças estruturais nos circuitos neurais como mecanismos de memória.

Recentemente, M. Diamond, neuroanatomista americana, demonstrou que ratos criados em um ambiente rico em estímulos, incluindo dispositivos tais como bolas, rodas, escadas, rampas etc., apresentam o córtex cerebral significativamente mais espesso do que aqueles criados isolados ou em ambiente pobre em estímulos. Esse aumento da espessura do córtex se devia, além de ao aumento do número de células nervosas, a um acréscimo significativo de ramificações dendríticas e de conexões interneuronais. Essa autora observou que os neurônios granulares ou estelares do córtex cresceram e surgiram novas ramificações nos neurônios preexistentes em resposta às experiências e à aprendizagem. Os dendritos e os axônios dos neurônios preexistentes se tornaram mais ramificados. Tudo isso demonstra que o aprendizado aumenta os processos de intercomunicação das células corticais, permitindo um controle efetivo da atividade dos circuitos neuronais. Os resultados obtidos nesse estudo são compatíveis com o conhecimento de que o aumento da atividade mental é acompanhado por muitas mudanças no metabolismo cerebral, aumento do fluxo e da temperatura do sangue etc., que são observadas diretamente através de imagens obtidas pelas técnicas de ressonância magnética funcional e tomografia de emissão de pósitron (PET).

Fisiologia do Estado Ansioso

Segundo Aubrey Lewis (1967), a ansiedade pode ser conceituada como um estado emocional vivenciado com a qualidade subjetiva do medo ou de emoção desagradável, dirigida para o futuro, acompanhada de desconforto somático subjetivo e alterações somáticas manifestas.

Como as manifestações objetivas da ansiedade são inespecíficas, sendo encontradas formas semelhantes em outros estados emocionais, como a ira e o medo, ou mesmo após exercícios, a certeza de que alguém está ansioso só pode ser alcançada a partir da obtenção de vários dados. Estes incluem a descrição do seu estado e dos seus motivos, dada pelo próprio indivíduo, bem como pela observação minuciosa do seu comportamento, sendo então esses dados comparados com o conceito de ansiedade acrescido da experiência do observador. Isto representa uma limitação na obtenção de modelos experimentais de ansiedade em outras espécies, que são modelos de grande valia para a pesquisa científica.

Ainda são encontrados muitos equívocos na conceituação de ansiedade usada por vários autores, pois alguns se referem a esta como uma simples emoção, sendo muitas vezes confundida com o medo. Na realidade, a ansiedade é um **estado psíquico complexo** transitório, que se caracteriza por sentimentos de tensão e apreensão subjetiva que, normalmente, surgem em circunstâncias de ameaça, considerado integrante do conjunto de mecanismos evolutivos de sobrevivência, denominado reação de “luta ou fuga”. É um estado não prazeroso acompanhado de **excitação psíquica e somática**, podendo estar presente um sentimento penoso de espera. O medo (que é uma emoção primária), a espera por algum tipo de acontecimento (bom ou ruim) e o estado de estresse são situações que geram ansiedade.

Vários aspectos da ansiedade serão discutidos no presente capítulo, e será mostrado que este estado faz parte do arsenal de mecanismos fisiológicos do complexo de preservação da integridade físico-psicológica do indivíduo, mas que, se exacerbado, pode consistir em um quadro associado a uma série de transtornos psiquiátricos. Ao final, uma breve introdução à farmacologia ansiolítica será feita.

SINAIS E SINTOMAS TÍPICOS DOS ESTADOS ANSIOSOS

O quadro típico apresentado pelo indivíduo ansioso inclui alterações que podem ser observadas por outras pessoas (que

são os “sinais”) e alterações experimentadas pelo indivíduo (que são os “sintomas”), podendo ser descritas por ele. Os sintomas e sinais típicos da ansiedade podem ser classificados em somáticos (físicos) e psíquicos.

Sintomas { *Físicos*: alterações sensoriais, motoras e autonômicas.
Psíquicos: alterações emocionais, intelectuais e comportamentais.

Sintomas Físicos

Os sinais e sintomas que determinam o estado de ansiedade são variados e abrangem desde mudanças comportamentais visíveis a um observador, até a simples sensação interior de ansiedade. Assim, podem ocorrer alterações autonômicas, musculares esqueléticas, cinestésicas e respiratórias.

Dentre as **alterações autonômicas** temos taquicardia, vasoconstrição, suor, aumento do peristaltismo, taquipnéia, piloereção, midríase etc. Dentre as **musculares esqueléticas** estão incluídos os espasmos, as dores e os tremores. Os sintomas **cinestésicos** incluem parestesias, hipoestesia, hiperestesia, calafrios etc., e os **respiratórios**, dispnéia, sensação de afogamento ou sufocação etc.

Sintomas Psíquicos

São várias as alterações comportamentais que podem ser observadas em um indivíduo ansioso, dentre elas **inquietação motora**, **irritabilidade aumentada**, **hiper** ou **hipofagia** (respectivamente, aumento e diminuição da ingestão de alimento), **hiperdipsia** (aumento do consumo de líquido), **logorréia** (fala intensa) etc.

No conjunto de alterações psíquicas-emocionais podem estar presentes tensão, nervosismo, apreensão, mal-estar indefinido, insegurança, aceleração do pensamento, dificuldade de concentração, sensação de estranheza ou despersonalização e desrealização, sensação de medo aumentada etc.

TIPOS DE ANSIEDADE

Um estado ansioso pode ser considerado *normal* ou *patológico*. Esta é uma decisão de quem avalia o quadro, baseada

tanto em dados objetivos como subjetivos. Em geral, o médico leva em conta, além do contexto do quadro e os possíveis fatores desencadeantes, as características individuais do sujeito, para determinar se as manifestações ansiosas são desproporcionais em *intensidade, duração, frequência e interferência* com o desempenho do indivíduo.

A ansiedade normal é aquela que é **reativa** ou **fisiológica** (ou episódica), enquanto a ansiedade patológica é não-reativa, sendo, por isto, considerada **crônica** ou prolongada. Quando é habitual ou freqüente, pode-se considerar a ansiedade um *traço de personalidade* do indivíduo.

A ansiedade reativa ou fisiológica é um estado que se estabelece diante de uma situação concreta, e cessa quando termina a situação.

A ansiedade patológica ou tônica está presente, primariamente, nos chamados “transtornos ansiosos”, e pode se apresentar em vários outros transtornos psiquiátricos. Costuma estar presente em uma variedade de condições estressantes, tais como doença física, na vigência de uso de medicamentos ou drogas, na abstinência de depressores do SNC etc. Exemplos de ansiedade patológica são a chamada *ansiedade generalizada* e a ansiedade típica da *síndrome de pânico*.

Na ansiedade patológica ou crônica o estado de ansiedade persiste por algum tempo, após o término da causa, ou a ansiedade surge sem causa aparente.

Ouve-se falar de ansiedade neurótica e ansiedade psicótica; mas, enquanto ansiedade, as manifestações são semelhantes (medo sem objeto definido) nos dois casos. As vivências descritas pelos pacientes ansiosos com psicoses são qualitativamente diferentes daquelas descritas pelos ansiosos neuróticos, assim como são diferentes o curso da doença e a resposta oferecida ao tratamento com neurolépticos. Isto sugere que a ansiedade, como um estado psíquico complexo e intimamente relacionado com o medo sem objeto, pode acompanhar qualquer transtorno. O quadro psicótico resulta de mecanismo diferente do quadro neurótico, havendo maior participação de vias dopaminérgicas na ansiedade psicótica. Entretanto, em ambos os casos, a ansiedade responde bem aos ansiolíticos, salientando a inespecificidade das vias dopaminérgicas na ansiedade, que, de fato, estão mais relacionadas com os sintomas psicóticos. Essas observações sugerem que a ansiedade resulte de uma alteração no tônus básico sobre o qual se desenvolve a dinâmica emocional.

Transtornos Ansiosos

Os transtornos ansiosos são definidos como estados emocionais repetitivos ou persistentes, nos quais a ansiedade patológica desempenha papel fundamental. As classificações

TABELA 28.1 Classificação dos transtornos ansiosos segundo a CID-10

F40	Transtornos fóbicos-ansiosos:
F40.0	Agorafobia
F40.1	Fobias sociais
F40.2	Fobias específicas
F40.8	Outros transtornos fóbicos-ansiosos
F40.9	Transtornos fóbicos-ansiosos não especificados
F41	Outros transtornos de ansiedade:
F41.0	Transtorno de pânico (ansiedade paroxística episódica)
F41.1	Transtorno de ansiedade generalizada
F41.2	Transtorno misto de ansiedade e depressão
F41.3	Outros transtornos mistos de ansiedade
F41.8	Outros transtornos de ansiedade especificados
F41.9	Outros transtornos de ansiedade não especificados
F42	Transtornos obsessivo-compulsivos:
F42.0	Predominantemente pensamentos obsessivos e ruminações
F42.1	Predominantemente atos compulsivos (rituais obsessivos)
F42.2	Pensamentos e atos obsessivos mistos
F42.8	Outros transtornos obsessivo-compulsivos
F42.9	Transtorno obsessivo-compulsivo, não especificado
F43	Reação a estresse grave:
F43.0	Reação aguda a estresse
F43.1	Transtorno de estresse pós-traumático
F43.2	Transtorno de ajustamento
F43.2.22	Reação mista depressiva e ansiosa

atuais consideram os seguintes quadros nosológicos como transtornos ansiosos: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, transtornos fóbico-ansiosos, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno misto ansioso e depressivo.

Na Tabela 28.1 são apresentadas as principais categorias diagnósticas dos transtornos ansiosos segundo a CID-10 (Manual de Classificação Internacional de Doenças – nº 10), com seus respectivos códigos.

É importante lembrar que a fase inicial de algumas psicose pode ser caracterizada por ansiedade, associada a outros sintomas como perplexidade, vivência de estranheza e desconfiança, que precedem o estabelecimento das idéias delirantes. O isolamento social, que frequentemente ocorre na esquizofrenia, pode também ser confundido, no seu início, com fobia social ou agorafobia.

O uso de álcool e drogas deve ser investigado, pois a síndrome de abstinência do álcool, drogas relaxantes e excitantes, bem como de hipnóticos e ansiolíticos (benzodiazepínicos [BZD] e barbitúricos) pode produzir quadros muito semelhantes aos transtornos ansiosos primários.

MECANISMO DA ANSIEDADE

Vários trabalhos demonstram a existência de uma substância produzida no cérebro, mais precisamente no sistema límbico (nos circuitos reverberativos de ansiedade), envolvida com o surgimento dos quadros de ansiedade. Esta substância foi chamada de **ansiógênica** (San).

A substância ansiógênica é produzida no sistema límbico, nos circuitos reverberativos de ansiedade, sendo responsável pelo quadro típico da ansiedade.

A diferença entre a ansiedade fisiológica e a patológica (crônica) está na quantidade dessa substância nos circuitos límbicos, na capacidade do organismo de formá-la e na sua farmacocinética (produção *versus* metabolização e eliminação). Assim, na ansiedade patológica, o organismo produz mais San do que é capaz de metabolizar.

Já foi demonstrado que a ação dessa substância se dá sobre os terminais cujo neurotransmissor é a serotonina (5-HT). A 5-HT, quando liberada em grandes quantidades, sem controle ou modulação, vai acarretar o quadro de ansiedade. A San funciona como inibidora do circuito modulador das sinapses serotoninérgicas no sistema límbico, aumentando a atividade das mesmas, ou seja, quanto maior a quantidade de San, menor a inibição sobre a liberação de serotonina.

A modulação da liberação de 5-HT é feita pelo GABA (ácido gama-aminobutírico), que atua em unidades receptoras no terminal axônico serotoninérgico, provocando um efeito inibitório. Isto se dá pela abertura de canais de Cl^- , que provoca a hiperpolarização da membrana pré-sináptica (Fig. 28.1), impedindo o influxo de Ca^{++} , diminuindo a liberação da 5-HT.

A San interfere na modulação pré-sináptica da liberação de 5-HT feita pelo GABA, pois age no sítio alostérico do receptor do GABA e impede a ação inibitória sobre a sinapse serotoninérgica.

A San age em um sítio específico, um sítio alostérico, da unidade receptora do GABA, agindo como um “ligante en-

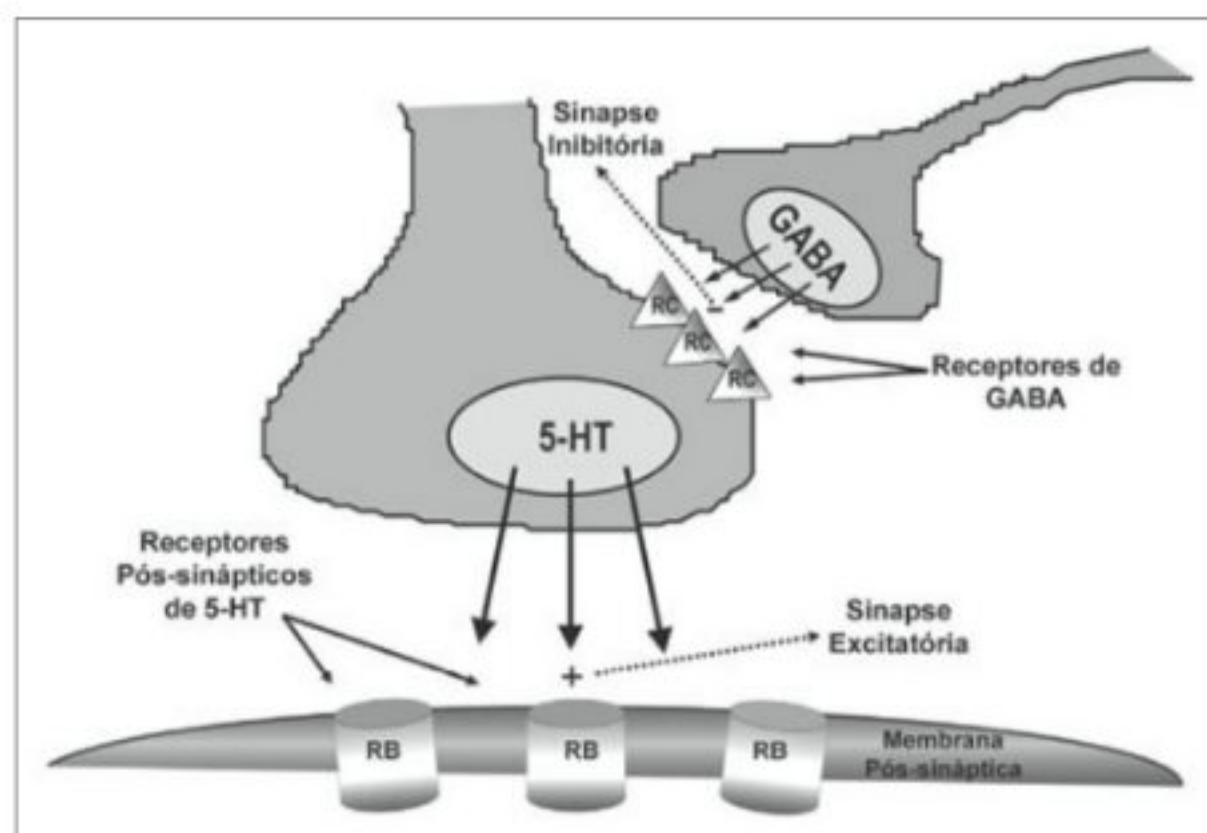


FIG. 28.1 Mecanismo da ansiedade.

dógeno”, modifica o sítio ativo deste modulador, impedindo o mesmo de se ligar ao receptor.

ANSIOLÍTICOS

Benzodiazepínicos (BZD)

São os ansiolíticos mais conhecidos e mundialmente mais usados da atualidade. Através do estudo do mecanismo de ação dos BZD é que se descobriu muito sobre a fisiologia da ansiedade.

MECANISMO DE AÇÃO DOS BZD

Os BZD agem no nível do sistema límbico, sobre as sinapses serotoninérgicas, provocando ansiólise (lise da ansiedade). Porém, também agem em outros níveis do SNC, interferindo com outros tipos de sinapses (noradrenérgicas e dopaminérgicas). Em função disso, surgem outros efeitos característicos dos BZD, como sedação, relaxamento muscular, anticonvulsivante, tremores de extremidades etc. (ver esquema adiante). Este último só surge com grandes doses e/ou uso prolongado, e é um efeito considerado indesejado.

Os BZD agem competindo com a San pelo sítio alostérico (Fig. 28.2), mas seu efeito é inverso ao provocado pela substância endógena. Isto porque a San liga-se em seu sítio e modifica o sítio ativo do GABA, já o BZD interage com o sítio da San, mas não modifica o sítio do GABA. Assim, ele impede a ligação do ligante endógeno, mas não interfere com a ação do GABA, diminuindo a interferência da San sobre o circuito inibidor GABAérgico. As moléculas de um BZD e da San são parecidas quimicamente.

Os BZD competem com a San pelo sítio alostérico do receptor do GABA, bloqueando-o e impedindo a ação ativadora da San sobre a liberação de 5-HT.

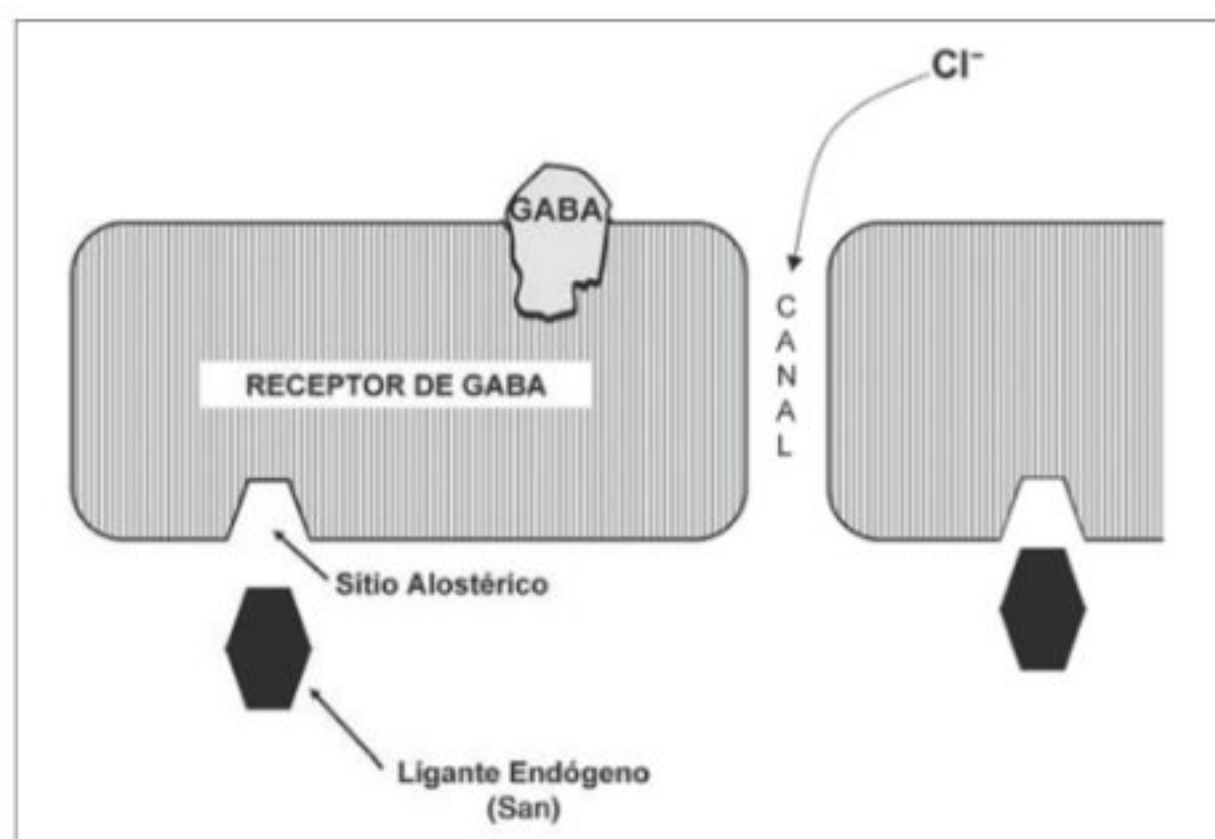


FIG. 28.2 Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos.

São exemplos de BZD: diazepam (nome comercial: DIAZEPAN[®], KIATRIUM[®], VALIUM[®]), lorazepam (LORAX[®], PSICOPAR[®]), bromazepam (DEPTRON[®], LEXIL[®], LEXOTAN[®]), clordiazepóxido (LIBRIUM[®]) etc. Os de maior efeito sedativo (de maior ação sobre a formação reticular mesencefálica) são: nitrazepam (MOGADON[®]), flurazepam (DALMADORM[®]), flunitrazepam (ROHYPNOL[®]), sendo mais usados nos casos de insônia e para indução anestésica.

Efeitos dos BZD. Um resumo dos efeitos é mostrado no esquema da Fig. 28.3. No SNC, os BZD produzem ansiólise e sedação, funcionando também como anticonvulsivantes (evitam convulsões) e miorrelaxantes (relaxantes musculares). São excelentes relaxantes musculares.

No aparelho cardiovascular, diminuem a resposta simpática e causam hipotensão arterial, sendo, por isto, usados como auxiliares no tratamento da hipertensão arterial. Mas, em doses tóxicas, causam hipotensão arterial severa, podendo levar à depressão cardíaca e respiratória. No aparelho digestivo, diminuem o tônus da musculatura lisa em geral,

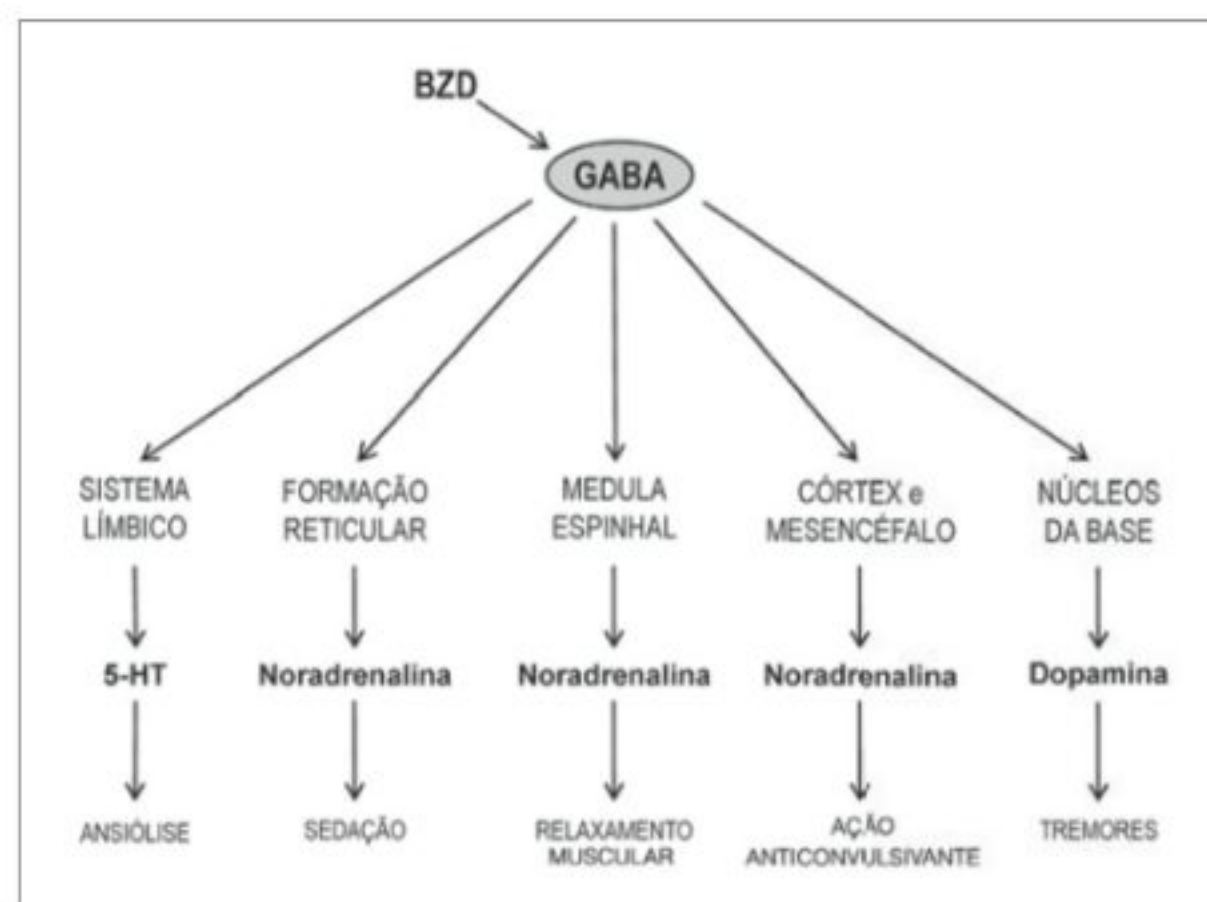


FIG. 28.3 Efeitos típicos dos benzodiazepínicos.

diminuem a peristalse, diminuem a secreção de ácido clorídrico no estômago etc., sendo, por isto, usados nos casos de distúrbios gástricos psicossomáticos (gastrite e úlcera nervosa etc.). Têm importante ação nos núcleos do sistema reticular ativador, na formação reticular, ocasionando a superficialização do estado de vigília, ou sonolência, mas alguns BZD agem como indutores do sono.

Buspirona

É uma droga que tem ação puramente ansiolítica, não apresenta o efeito miorrelaxante e os demais efeitos dos BZD. É mais indicada para casos de ansiedade sem evidência de somatização. Esta droga não interfere na liberação da 5-HT, como os BZD; ela interfere na ação desta com a membrana pós-sináptica. Hoje sabe-se que há vários tipos de receptores de 5-HT, e a buspirona interfere na ação deste neurotransmissor sobre um tipo determinado de receptor.

Fisiologia do Estado de Estresse

O estresse ainda é um tema que suscita muitas controvérsias, desde sua definição até suas implicações com as doenças. Por vezes, o estresse é referido como sendo um estímulo; por outras, é considerado como uma resposta desenvolvida pelo estímulo. Na realidade, a palavra estresse, em si, quer dizer “pressão”, “insistência” e estar estressado quer dizer “estar sob pressão” ou “estar sob a ação de estímulo insistente”. É uma palavra amplamente usada no âmbito da Física como sendo a tensão gerada em um corpo pela ação de forças sobre o mesmo. Neste caso, o estresse assume o significado de “reação” do corpo à ação das forças que configuram o estressor.

No âmbito da Biologia, estressor é qualquer estímulo ou evento capaz de provocar estresse, sendo um processo reativo que tem como finalidade adaptar o organismo ao estressor, ou às mudanças advindas da sua presença. O estado de estresse deve diminuir os efeitos negativos causados pelo estressor, pois é um estado de resistência. Assim, dentro do campo biológico, o termo estresse também tem o significado de reação, mas não uma reação instantânea e localizada, e sim um processo reativo que aciona um conjunto de respostas orgânicas e/ou comportamentais relacionadas com mudanças fisiológicas estereotípicas padrões, que incluem a hiperfunção da glândula supra-renal ou adrenal. Na realidade, o estabelecimento do estresse se dá com o aumento da produção de glicocorticóides (GC), mais precisamente de cortisol, que é um hormônio produzido pelo córtex da supra-renal (CSR) e que tem como competência tornar o organismo hábil para responder às exigências adaptativas, devido ao amplo espectro de mecanismos que dispara.

Entretanto, é importante não confundir estado de estresse com estado de alarme, pois há critérios bem estabelecidos nessa diferenciação. Da mesma forma, não se deve confundir estresse e ansiedade. Conceitualmente, a ansiedade é um estado emocional transitório caracterizado por sentimentos de tensão e apreensão subjetiva e normalmente surge em circunstâncias de ameaça, sendo considerada parte do conjunto de mecanismos de sobrevivência, denominado reação de “luta ou fuga”. Normalmente, a ansiedade está presente nos estados de estresse.

H. Selye (1935) denominou como *Síndrome Geral da Adaptação* (SGA) a soma de todas as reações sistêmicas não-específicas que surgem em resposta a uma longa e continuada exposição ao estressor, que é essencialmente diferente das reações adaptativas específicas (tais como a hipertrofia muscular

resultante do exercício físico prolongado) e dos fenômenos imunológico e alérgico. Ele dividiu a SGA em três fases: do *alarme*, na qual são experimentadas sensações características da alteração do equilíbrio interno do organismo; da *resistência*, quando o organismo tenta adaptar-se ao estressor; e da *descompensação ou exaustão*, que advém do esgotamento dos recursos adaptativos, levando o indivíduo à exaustão.

A fase de alarme é curta, durando alguns minutos ou algumas horas, e se relaciona com a ação do sistema nervoso autônomo e liberação de catecolaminas, adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina), pela medula da supra-renal. A fase de resistência determina o estabelecimento do estresse e se inicia várias horas depois do início da ação do estressor, pois depende da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Essa ativação é acionada pela liberação de ACTH pela hipófise, que provoca a secreção de cortisol. Na fase de descompensação ou exaustão, surgem os sintomas do adoecimento. É a fase do estabelecimento de um processo patológico em evolução.

Em resumo, no primeiro momento da SGA, a resposta orgânica é neural, pela ativação do sistema nervoso autônomo, que é seguida de uma resposta humoral, devido à liberação de catecolaminas desencadeada pelo próprio sistema nervoso autônomo. Pela ação prolongada do estressor, surge então o processo do estresse, que inclui mecanismos complexos e resposta mais ampla, disparada após a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e liberação de cortisol. A última fase da síndrome está além do estresse – é fase do adoecimento em função da não-adaptação ao estressor.

As doenças psicossomáticas resultam do estresse não compensado, sendo enfermidades em que o psiquismo superior intervém no equilíbrio orgânico, produzindo ou exacerbando distúrbios fisiológicos. Entende-se por psiquismo superior, a mente humana enraizada no poder simbólico da linguagem. As doenças psicossomáticas parecem surgir do autodomínio que caracteriza inevitavelmente a vida humana, da inibição massiva de impulsos animais e conseqüente frustração, angústia e ansiedade.

TIPOS DE ESTRESSE

O estresse pode ser *físico*, *psíquico* (ou emocional) ou *misto*. O estresse físico associa-se a mudanças drásticas da temperatura ambiente e qualquer tipo de lesão na qual a regenera-

ção tecidual assume níveis importantes (cirurgias, traumatismos, hemorragias etc.). O estresse psíquico ou emocional resulta de acontecimentos que afetam o indivíduo psíquica ou emocionalmente: mudança de moradia ou de emprego, casamento, divórcio, viuvez etc. O estresse *misto* resulta da conjugação dos dois já citados, sendo, sem dúvida, o mais comum dos três. O estresse físico quase sempre é acompanhado de uma série de fatores que são geradores de estresse emocional, como, por exemplo, a dor.

O estresse pode ainda ser classificado como *agudo* ou *crônico*. O estresse agudo cessa logo após o afastamento do agente estressor e o crônico implica um período de tempo muito maior. Neste, os recursos de adaptação da pessoa são mantidos ativos durante muito tempo após o fim da atuação do estressor.

HIPOTÁLAMO E ESTADO DE ESTRESSE

O organismo animal é dotado de atributos especiais que possibilitam a sua existência sob inúmeras condições antagônicas à vida, já que todos os órgãos e tecidos são capazes de ajustar seus funcionamentos e manter estáveis as condições do organismo. Por definição, *homeostasia* é essa capacidade que tem o organismo vivo de manter suas condições internas constantes, frente a enorme variabilidade de estímulos externos.

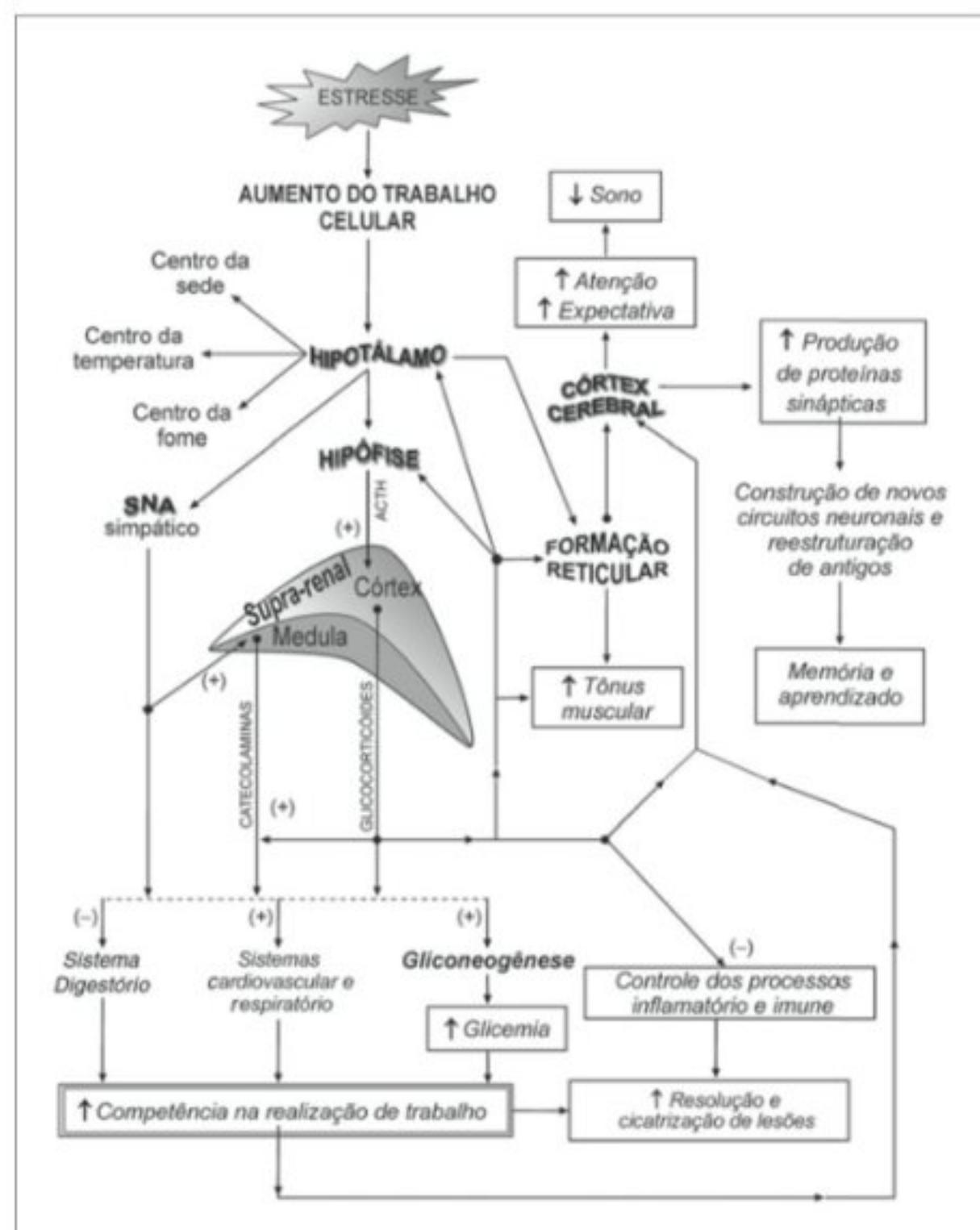


FIG. 29.1 Estruturas e mecanismos mais importantes que são ativados pelo hipotálamo durante o estado de estresse.

O hipotálamo é a área do sistema nervoso responsável por uma série de funções que são fundamentais para a vida. A Fig. 29.1 mostra de forma esquemática as estruturas e os mecanismos mais importantes que são ativados pelo hipotálamo durante o estado de estresse. Nesta podemos observar que, por meio do sistema nervoso autônomo e do sistema endócrino, o hipotálamo promove muitas mudanças orgânicas fundamentais para a manutenção da homeostasia, tais como a regulação da glicemia e da atividade dos sistemas cardiovascular, digestório e respiratório. Através de suas conexões com a formação reticular, o hipotálamo participa da regulação do ciclo sono-vigília, influenciando o grau de atenção e expectativa do indivíduo, bem como a gradação do tônus muscular. Além disso, por meio de mecanismos próprios (tais como os mecanismos “da fome”, “da sede” e da regulação térmica corporal), o hipotálamo produz subsídios que possibilitam a integração e a preservação da harmonia orgânica. A seguir, uma descrição sucinta dessas estruturas, mecanismos e respostas adaptativas e suas inter-relações.

O hipotálamo regula o sistema endócrino através da hipófise e, em menor grau, envolve também conexões com a formação reticular. A secreção do ACTH é estimulada pelo fator hipotalâmico CRF (*corticotrophic releasing factor*). O ACTH regula a sua própria liberação, seguindo um mecanismo de *feedback* que envolve o controle da liberação do CRF pelo hipotálamo. Essa ligação entre o hipotálamo, hipófise e supra-renal, que envolve as liberações vinculadas de CRF, ACTH e GC, determina um eixo funcional que é o hipotálamo-hipófise-adrenal.

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E ESTRESSE

Tanto no estado de estresse físico quanto emocional, o hipotálamo aciona o sistema nervoso autônomo. O sistema nervoso simpático é responsável por um aumento geral de respostas orgânicas, não só por sua ação direta, mas também pela sua relação com a medula da supra-renal. São respostas do tipo: aumento da glicemia e do metabolismo celular geral; aumento da força muscular e do fluxo sangüíneo para os músculos ativos, com diminuição em órgãos menos ativos; aumento da frequência cardíaca, da força de contração ventricular e da pressão arterial; aumento da coagulação sangüínea e da atividade mental do indivíduo. A soma desses efeitos amplia a capacidade relativa de desempenho físico e mental. Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático, de funções complementares àquelas do sistema nervoso simpático, compõe o complexo circuito através do qual o hipotálamo coordena a expressão da emoção, já tendo sido demonstrado que o circuito vagal é influenciado diretamente pelos GC.

FORMAÇÃO RETICULAR E ESTRESSE

A formação reticular constitui uma rede de neurônios frouxamente organizada que se dispõe ao longo do tronco

cerebral, desde segmentos medulares cervicais até o tálamo. A longa via constituída pelo feixe prosencefálico medial faz a conexão recíproca de regiões corticais, septal e órbito-frontal com a formação reticular.

Núcleos da formação reticular do tronco encefálico mantêm conexões recíprocas com o hipotálamo e enviam sinais que influenciam o controle do sistema nervoso autônomo. Núcleos da rafe da ponte, que contêm serotonina (5-HT) e noradrenalina, mantêm conexões com o hipotálamo e influem no controle endócrino. Na formação reticular do tronco encefálico caudal há centros que regulam a pressão arterial, frequência cardíaca e respiração, e suas ações compõem um complexo conjunto de mecanismos homeostáticos importantes nos estados de estresse.

A formação reticular do mesencéfalo compõe o sistema reticular ativador (SRA), que é envolvido no ciclo de sono e vigília. Esta recebe sinais do cerebelo, gânglios da base, hipotálamo e córtex cerebral. Sistemas aminérgico e colinérgico do hipotálamo e tronco encefálico estão envolvidos com a vigília. A estimulação de regiões hipotalâmicas dorsais aos corpos mamilares excita o SRA provocando vigília, interesse e excitação, além do aumento da atividade do sistema nervoso simpático. Já a estimulação da área septal, de algumas áreas do hipotálamo anterior ou lateral, ou de pontos da porção talâmica do SRA inibe a porção mesencefálica do SRA, causando sono. Particularmente, os neurônios colinérgicos da ponte e neurônios da área pré-óptica hipotalâmica se relacionam com a gênese dos movimentos oculares (rápidos e lentos) durante o sono.

O tônus muscular esquelético geral envolve mecanismos relacionados com a formação reticular e o SRA. O estresse e os estados psíquicos anormais podem modificar consideravelmente o grau da atividade da formação reticular e alterar o tônus muscular esquelético, causando excitabilidade ou depressão motora.

RESPOSTAS DA SUPRA-RENAL

A **medula da supra-renal** secreta catecolaminas, adrenalina e pequena quantidade de noradrenalina, normalmente durante situações emergenciais ou de alarme, cuja principal função é prolongar os efeitos simpáticos por meio de mecanismo hormonal. O aumento do tônus basal da musculatura esquelética e as demais alterações orgânicas causadas pelas catecolaminas preparam o indivíduo para a atividade física. A liberação dos seus hormônios se dá principalmente em resposta a descargas simpáticas. Assim, a medula da supra-renal é ativada por qualquer alteração real ou ameaça de alteração no âmbito interno ou externo. Mas durante o estresse, a liberação das catecolaminas também é regulada pelos GC. As catecolaminas têm importante ação hiperglicêmica, ativando a glicogenólise e gliconeogênese hepáticas, inibindo a síntese de insulina e estimulando a de glucagon.

Este reforça os efeitos das catecolaminas sobre o fígado e a insulina antagoniza.

O **córtex da supra-renal** secreta corticosteróides, composição formada por três famílias de hormônios: os *glicocorticóides* (GC), os *mineralocorticóides* (que têm importante ação sobre o controle plasmático dos íons Na^+ , Cl^- , K^+ e bicarbonato, agindo em nível renal) e os *andrógenos* (conjunto de hormônios análogos quimicamente aos produzidos pelas gônadas masculinas). Mas são os GC que têm importância primária nos estados de estresse (Fig. 29.1). Em sua composição encontramos o *cortisol* ou *hidrocortisona* numa taxa de 95% e, em menor quantidade, a *corticosterona* e a *cortisona*.

A taxa plasmática diária de GC é regulada por um mecanismo de *feedback* negativo exercido pelo ACTH sobre o hipotálamo e a hipófise. Entretanto, a exposição continuada ao estressor se sobrepõe a esse mecanismo de *feedback* negativo de controle circadiano e mantém os níveis plasmáticos de GC aumentados durante todo o tempo necessário. Essa sobreposição é definida por áreas superiores, principalmente pelo sistema límbico, que estimula os núcleos hipotalâmicos secretores de CRF. Além disso, durante o estresse outros hormônios influenciam o controle da taxa plasmática do ACTH e cortisol.

Durante o estresse, as taxas plasmáticas de ACTH e as respostas orgânicas à ação dos GC são influenciadas por fatores inerentes ao próprio estresse, tais como os efeitos orgânicos dos hormônios tireoidianos e gonadais.

FUNÇÕES PSÍQUICAS NO ESTADO DE ESTRESSE

O estresse se estabelece com a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a elevação rápida de GC, a fim de conduzir o organismo ao processo de adaptação. Como já mencionado, qualquer estressor causa descargas aumentadas de adrenalina, e a persistência de sua presença (horas depois) leva ao aumento na liberação de GC.

Embora o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal seja o centro radiador das respostas do estresse, a integração do sistema endócrino é de tal monta que, ao final, todas as glândulas também passam a contribuir em algum grau. É difícil definir o limite de atuação de cada um dos hormônios, separando as suas funções, já que o estresse provoca uma cascata de respostas orgânicas complementares entre si, e que parecem se modificar de acordo com o tempo.

Já foi demonstrado que atividades que envolvem “controle de tarefas” influenciam tanto o sistema nervoso simpático (com secreção de catecolaminas) quanto a liberação de cortisol, enquanto situações de “grande trabalho mental” desenvolvem apenas respostas simpáticas bem evidentes, tais como a reatividade cardiovascular. Esses resultados chamam a atenção para o controle diferenciado que o córtex cerebral

exerce sobre as funções neuroendócrinas frente às suas necessidades específicas.

Sem dúvida nenhuma, durante o estado de estresse psíquico ou emocional, a atividade cerebral do indivíduo, principalmente no nível do córtex límbico, aumenta consideravelmente em relação aos períodos rotineiros da sua vida. Além das atividades neurais comuns, há a de adaptação, que é dependente dos processos de aprendizagem e memória. Essa ativação requer a criação de “registros novos” e a remodelagem dos antigos, a partir das informações que alcançam as áreas sensoriais.

Uma das reações observadas durante o estado de estresse é a ampliação da acuidade sensorial, objetivando a obtenção do maior número possível de informações. Afinal, a situação estressante traz em si a necessidade do armazenamento de dados para a equalização, análise e “compreensão dessa nova situação”, para, então, advir solução ou adaptação. É evidente que esse trabalho vai depender do nível de informação que o indivíduo tem sobre os acontecimentos geradores do estresse e da representatividade afetiva desses acontecimentos em seus “arquivos corticais”, a qual resulta das suas experiências pregressas. É sabido que uma pessoa se habitua rapidamente a estímulos pouco significativos, não acontecendo o mesmo com estímulos que provocam emoções intensas. Estímulos carregados emocionalmente possuem um potente efeito modulatório sobre o córtex sensorial e estruturas subcorticais.

I. Pavlova (2004) demonstrou que a reatividade especificamente do hipotálamo e da amígdala aos estímulos sensoriais aumenta nos estados emocionais e no estresse. O hipocampo parece desempenhar a tarefa de associar características afetivas aos sinais sensoriais, transmitindo a informação integrada para o “centro da emoção” do hipotálamo e outros centros auxiliares. Esse processo estaria relacionado com o controle da informação para a memorização, interferindo no comportamento durante o aprendizado. A remoção bilateral do hipocampo causa amnésia para dados recentes, principalmente de informações verbais.

Os processos de memória e aprendizagem intensificam a formação de “novas sinapses” e a reorganização das “antigas”, envolvendo o aumento da síntese e remodelagem estrutural de proteínas, além de outros constituintes das membranas sinápticas. Tudo isso se inicia com a ramificação dendrítica e axonal, envolvendo também o aumento do metabolismo proteico, a reestruturação e a movimentação do citoesqueleto.

A importância dos receptores pós-sinápticos no processo de aprendizagem tem sido estudada. Há evidência de que a codificação de memórias no núcleo amigdalóide lateral seja mediada por receptores de glutamato, que respondem facilmente a estímulos causadores de medo, parecendo estar envolvidos no processo do condicionamento por medo. Vários modelos computacionais de aprendizagem e memorização têm sido propostos nas últimas décadas com base nos conhecimentos atuais sobre processamento neuronal,

bem como do processamento relacionado com o controle sensório-motor.

Há receptores de corticosteróides nas áreas relacionadas motivação, memória e aprendizagem, principalmente no hipocampo, onde esses receptores modulam a potenciação da atividade de aprendizado de longo prazo. Portanto, o estresse pode interferir em todos esses processos.

A adaptação psíquica do indivíduo a uma nova situação envolve a classificação das sensações novas e a padronização de todas as características associadas a elas, sendo, portanto, intenso o trabalho cortical durante o estresse. Isto, sem dúvida, demanda um gasto muito grande de energia, em atendimento às inúmeras sínteses moleculares envolvidas, principalmente de proteínas e neurotransmissores. Nas áreas límbicas, naturalmente, são criados circuitos que contêm em si um “significado afetivo” de cada nova sensação experimentada, de maneira que elas possam servir de instrumentos para a formulação de respostas nos momentos adequados. Assim, durante o estresse, o hipotálamo, como o “centro da expressão da emoção”, é “bombardeado” por novos impulsos informativos, em função da reestruturação psíquico-emocional do indivíduo, o que pode, em situações extremas, ser uma fonte de alterações do comportamento de uma forma geral.

ESTRESSE E SUAS IMPLICAÇÕES

Nos estados de estresse, as catecolaminas, cuja liberação se segue ao aumento de atividade do sistema nervoso simpático, constituem o primeiro mecanismo hormonal de que o organismo lança mão como suporte glicêmico, o qual é seguido pela liberação dos GC. Ambos são fundamentais, necessários para o desempenho das atividades, principalmente cerebrais, que são típicas da síndrome geral de adaptação.

Por outro lado, os GC ativam a gliconeogênese, mas, neste caso, uma das fontes de substratos para a produção de glicose é formada pelos aminoácidos oriundos da degradação de proteínas dos tecidos extra-hepáticos (principalmente o muscular). Isto significa que esse hormônio, a longo prazo, tem um certo efeito “destruidor” sobre esses tecidos, visto que inibe o crescimento somático e a formação óssea. Este se torna benéfico, ou agressivo, na dependência de diversos fatores, por exemplo: o tempo de duração do estresse (a síntese de proteínas não é deprimida nas primeiras 24 horas após a administração de cortisol, embora a síntese de DNA seja imediatamente diminuída), a intensidade do mesmo, a representação afetiva, as condições de alimentação do indivíduo exposto ao estresse, bem como a extensão dos períodos de sono.

Quanto mais deficiente a contribuição energética pela ingestão, maior a necessidade da produção de energia “via aminoácido muscular”. Além disso, períodos curtos de sono ou insônia originam déficit na capacidade de síntese molecular do cérebro, tão necessária à estruturação da memória

a longo prazo, pois vários dados experimentais indicam que a fase do sono chamada “REM” (fase de movimentos rápidos dos olhos) está envolvida com o processo de aprendizagem e com a formação desse tipo de memória, além de outros processos corticais, essenciais para a organização mental do indivíduo. De fato, a perda aguda parcial do sono retarda a recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal após a estimulação circadiana da madrugada, e isto comumente envolve uma alteração no *feedback* negativo dos GC. A perda do sono pode então afetar a plasticidade das respostas ao estresse e acelerar o desenvolvimento de conseqüências metabólicas e cognitivas por excesso de liberação de GC.

O organismo humano possui mecanismos eficientes para a manutenção do seu equilíbrio diante de situações estressantes. Porém, a eficiência desse sistema adaptativo pode falhar em casos de estimulações muito intensas ou muito prolongadas, capazes de torná-lo inábil em promover a sua homeostasia, gerando distúrbios conseqüentes da fadiga, tais como cefaléias, taquicardia, mudança de apetite, cansaço muscular, falhas de memória, distúrbios sexuais, má digestão etc. As doenças psicossomáticas são muito comuns como resultado ou complicações dos estresses psíquicos. Os estressados crônicos apresentam uma gama de distúrbios que podem culminar com quadros de complicações como infarto do miocárdio, úlceras pépticas, doenças circulatórias, envelhecimento precoce, e até desenvolver doenças psiquiátricas.

Na busca de maior elucidação e compreensão do estresse, parece plausível, em vista do seu conceito e das suas implicações, fazer um paralelo entre esse conhecimento e certos conhecimentos básicos da física quântica, mais precisamente com os princípios relacionados com os estados excitados, que são amplamente utilizados no estudo dos fenômenos atômicos e moleculares. Assim, é possível dizer que, durante o estresse, o organismo se mantém fora do seu estado fundamental, estando em “nível energético mais alto”, se apresentando, portanto, em estado “excitado”. Então, a tendência natural seria o seu retorno àquele estado de menor energia, o fundamental, o que deve acontecer com o advento da adaptação.

É evidente que, por mais tranqüilo e “sem novidades” que seja o percurso da vida de um ser, não é possível a constante manutenção do estado fundamental, estando o organismo oscilando o tempo todo em torno deste estado. É possível até que o envelhecimento do organismo e o seu tempo de vida estejam relacionados direta ou indiretamente com a amplitude e freqüência dessa oscilação. Com base nisto, quanto mais próximo do estado fundamental trabalhasse o organismo, mais longa seria a vida, já que o estado fundamental é aquele relacionado com a situação orgânica de maior equilíbrio, o estado de “homeostasia básica”, onde todos os componentes orgânicos, todas as células, trabalhariam nas suas respectivas “faixas ideais” de funcionamento. Isto resultaria em um funcionamento harmônico de todos os elementos componentes do organismo, o que exigiria, primariamente, a inexistência, desde a sua formação, de erros ou deficiências e, depois, que o transcorrer da sua vida fosse em um meio que o suprisse de todas as suas necessidades químicas, físicas etc. Nessas condições, teríamos um organismo para o qual o processo de envelhecimento seria bastante lento, com um tempo de vida muito longo, em comparação com a situação que conhecemos.

Como vemos, a “*eternidade natural*” apresenta critérios impossíveis de serem cumpridos, pelo menos no universo que conhecemos, mesmo para uma simples célula isolada como um protista, pois todos dependem do meio ambiente para viver, o qual está sempre sujeito a mudanças. Isto exige do ser um processo, quase contínuo, de adaptação às condições oferecidas pelo meio onde está, o que o afasta do seu estado fundamental, do seu regime de trabalho “mais econômico” a todo instante. É um paradoxo: *para sobreviverem, os seres vivos encurtam o seu tempo de vida, envelhecendo.*

Com esse paralelo, não estamos deixando de considerar as particularidades genéticas de cada espécie, pois o tempo esperado de vida para um determinado animal é intrínseco da espécie à qual pertence. Porém, também é importante considerar que as particularidades genéticas de uma espécie resultam das interações, ao longo dos séculos, dos integrantes da mesma com o meio ambiente e dos seus mecanismos adaptativos.

Bibliografia

- Abbott LF, Regehr WG. Synaptic computation. *Nature* 2004; 431:796-803.
- Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in school children. *BMJ* 1994; 309:765-769.
- Adolphs R. Trust in the brain. *Nat. Neurosci.* 2002; 5:192-193.
- Alóe F, Pinto de Azevedo A, Hasan R. Sleep-wake cycle mechanisms. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2005; 27:33-39.
- Altshuler LL, Dewinsky O, Post RM, Theodore WH. Depression, anxiety and temporal lobe epilepsy. Laterality of focus and symptoms. *Arch. Neurol.* 1990; 47(3):284-288.
- Amar AP, Weiss MH. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2003; 14:11-23.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. Washington DC. Amer. Psychiatric Pr., 2000.
- Amizuka N, Li M. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide (PTHrP) receptor and the signal transduction. *Nippon Rinsho.* 2005; 63:278-283.
- Andrew D, Craig AD. Quantitative responses of spinothalamic lamina I neurones to graded mechanical stimulation in the cat. *J. Physiol.* 2002; 545:913-931.
- Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat. Neurosci.* 2001; 4:72-77.
- Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J. Biol. Rhythms* 2005; 20:291-303.
- Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep. Med. Rev.* 2005; 9:25-39.
- Aristóteles. *Historia animalium*, II. 54b. The loeb classical library, Cambridge, Harvard University Press, 1979; 1.
- Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2005; 34:293-313.
- Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007; 116:434-448.
- Axelsson J. Catecholaminic function. *Ann. Rev. Physiol.* 1971; 33:1-30.
- Baloh RW, Honrubia V. Clinical neurophysiology of the vestibular system. 2^a ed. Contemporary Neurology Series. FA Davis Company, Philadelphia, 1990.
- Basbaum AI, Woolf CJ. Pain. *Curr. Biol.* 1999; 9: R429-R431.
- Bauer M, Whybrow PC. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J. Biol. Psychiatry* 2001; 2:59-69.
- Bayliss LE, Living E. Control systems. London, English Univ. Press, 1966.
- Bays PM, Wolpert DM. Computational principles of sensorimotor control that minimize uncertainty and variability. *J. Physiol.* 2007; 578:387-396.
- Beckstead RM *et al.* The nucleus of the solitary tract in the monkey: projections to the thalamus and brain stem nuclei. *J. Comp. Neurol.* 1980; 190:259-282.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr. Rev.* 2001; 22:724-763.
- Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam. Horm.* 2005; 71:95-122.
- Bess FH, Hunmes LE. Audiology, The fundamentals. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
- Bhasin S. Approach to the infertile man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92:1995-2004.
- Black PH. Immune system-central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38:7-12.
- Blatteis CM (ed.) Physiology and pathophysiology of temperature regulation world scientific, 1998.
- Blomqvist A, Craig AD. Is neuropathic pain caused by the activation of nociceptive-specific neurons due to anatomic sprouting in the dorsal horn? *J. Comp. Neurol.* 2000; 428:1-4.
- Blumenfeld RS, Ranganath C. Prefrontal cortex and long-term memory encoding euroscientist. 2007; 13:280-291.
- Bois P, Guinamard R, Chemaly AE, Faivre JF *et al.* Molecular regulation and pharmacology of pacemaker channels. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13:2338-2349.
- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor. *Endocr. Rev.* 1998; 19:225-268.
- Bonnet MH, Arand DL. Situational insomnia: consistency, predictors, and outcomes. *Sleep* 2003; 26:1029-1036.
- Bordet R, Devos D, Brique S, Touitou Y *et al.* Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2003; 26:65-72.
- Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Morphological and functional studies of the paracrine interaction in the adrenal gland. *Microsc. Res. Tech.* 1997; 36:520-533.
- Boudarene M, Legros JJ. Study of the stress response: Role of anxiety, cortisol and DHEAS. *Encephale* 2002; 28:239-242.
- Bouwens L, Rooman I. Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiol. Rev.* 2005; 85:1255-1270.
- Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc. Health Risk Manag.* 2006; 2:163-169.
- Brock RW, Dorman RB. Obesity, insulin resistance and hepatic perfusion. *Microcirculation* 2007; 14:339-347.

- Brüel-Jungerman E, Rampon C, Laroche S. Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: facts and hypotheses. *Rev. Neurosci.* 2007; 18:93-114.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G *et al.* Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9:41-50.
- Burgess PW, Gilbert SJ, Dumontheil I. Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2007; 362:887-899.
- Burt AM. Textbook of neuroanatomy. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1993.
- Büsches A, El Manira A. Sensory pathways and their modulation in the control of locomotion. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1998; 8:733.
- Calvin WH. Como o cérebro pensa. Rio de Janeiro, Rocco, 1998.
- Campbell RJ. Dicionário de psiquiatria. São Paulo, Livraria Martins Fontes Ed. Ltda., 1996.
- Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am. J. Physiol.* 1914; 33:356-372.
- Cannon WB. The wisdom of the body. Norton, 1939.
- Carneiro EF. O eletrocardiograma. 1ª ed. Liv. Ed. Enéas Ferreira Carneiro Ltda., 1987.
- Carroll BJ, Heath B, Jarret DB. Corticosteroids in brain tissue. *Endocrinology* 1975; 97:290-299.
- Castro M, Moreira AC. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo-hipotálamo-adrenal. *Arq. Bras. Endocrin. Metab.* 2003; 47:358-367.
- Cayre M, Scotto-Lomassese S, Malaterre J, Strambi C, Strambi A. Understanding the regulation and function of adult neurogenesis. *Chem. Senses* 2007; 32:385-395.
- Chaillou E, Tillet Y. Nutrition and hypothalamic neuropeptides in sheep: histochemical studies. *Histol. Histopathol.* 2005; 20:1209-1225.
- Chamas FM, Underwood MD, Arango V, Serova L *et al.* Immobilization stress elevates tryptophan hydroxylase mRNA. *Biol. Psychiatry* 2004; 55:278-283.
- Cheniaux Jr. E. Manual de psicopatologia. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002.
- Chronwall BM. Anatomy and physiology of the neuroendocrine arcuate nucleus. *Peptides* 1985; 6:1-11.
- Chusid JG. Correlative neuroanatomy & functional neurology. 18th ed. Califórnia, Lange Medical Pub., 1982.
- Collins LL, Lee HJ, Chen YT, Chang M *et al.* The androgen receptor in spermatogenesis. *Cytogenet. Genome Res.* 2003; 103:299-301.
- Colthorpe KL, Anderson ST, Martin GB, Curlewis JD. Hypothalamic dopamine D1 receptors are involved in the stimulation of prolactin secretion. *J. Neuroendocrinol.* 1998; 10:503-509.
- Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J. Endocrinol.* 2005; 186:1-20.
- Cooper GM, Hausman RE. The cell. A molecular approach. 4th ed. Sinauer Ass., Inc., Publishers, 2007.
- Cooper JE. Classificação de transtornos mentais e comportamento – CID 10. Referências rápidas. Porto Alegre, Artes Médicas, 1997.
- Corominas-Roso M, Roncero C, Bruguera E, Casas M. The dopaminergic system and addictions. *Rev. Neurol.* 2007; 44:23-31.
- Cortez CM, Bisch PM. Effect of ionic strength and outer surface charge on the mechanical stability of erythrocyte membrane. *J. Theor. Biol.* 1995; 176:325-339.
- Cortez CM, Bisch PM. Inner surface charge and membrane mechanical stability. *Braz. J. Phys.* 1996; 26:604-610.
- Cortez CM, Costa WS, Babinski MA, Chagas MA. Morphometrical and stereological analysis of the superior cervical ganglion. *Cortisol. Int. J. Morphol.* 2003; 21:211-226.
- Cortez CM, Dalcin B, Passos EP. Neural network modeling to simulation of control of medullar reflex patterns. *J. Biosci.* 1999; 24:173-174.
- Cortez CM, Coelho LB, Silva D, De Oliveira MCF, Costa LF. Image analysis-based modeling of human judgement of visual image complexity. *Proc. Third Braz. Symp. Math. Comp. Biol., Rio de Janeiro, e-papers.* 2003; 3:37-49.
- Cortez CM, Cruz FAO, Silva D, Costa LF. Influence of fixed electric charges on potential profile across the squid axon membrane. *Physica B. Cond. Matter* 2007.
- Cortez CM. A membrana biológica. Composição e estrutura. *A Folha Médica* 1997; 47-57.
- Cortez CM. O estresse e suas implicações fisiológicas. *A Folha Médica* 1991; 103:175-181.
- Cortez CM, Bisch PM. The effect of ionic strength and outer surface charge on the electric potential profile. *Bioelectroch. and Bioenerg.* 1993; 32:305-315.
- Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 1994; 372:770-773.
- Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat. Neurosci.* 2000; 3:184-190.
- Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 2003; 26, 1-30.
- Cruz FAO, Cortez CM. Computer simulation of a central pattern generator via Kuramoto model. *Physica A – Statist. Theor. Physics*, 2005; 353:258-270.
- Cruz FAO, Vilhena FSDS, Cortez CM. Solution of non-linear Poisson-Boltzmann equation for erythrocyte membrane. *Braz. J. Phys.* 2000; 30:403-409.
- Dagher A. Shopping centers in the brain. *Neuron.* 2007; 53:7-8.
- Dalcin B, Cruz FAO, Cortez CM, Passos E L. Computer modeling of a spinal reflex circuit. *Braz. J. Phys.* 2005; 35:987-994.
- Dampney RA, Horiuchi J, Killinger S, Sheriff MJ *et al.* Long-term regulation of arterial blood pressure by hypothalamic nuclei. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2005; 32:419-425.
- Dancuse N. Neurophysiological and anatomical plasticity in the adult sensorimotor cortex. *Rev. Neurosci.* 2006; 17:561-580.
- Darwin C. The expression of the emotions in man and animals. Reprinted by The University of Chicago Press, 1965.
- Day JJ, Carelli RM. The nucleus accumbens and pavlovian reward learning. *Neuroscientist* 2007; 13:148-159.
- De La Roza C, Martinez-Mena J, Sanchez-Valle ME, Reinoso-Suarez F. Projections from the cat posterior lateral hypothalamus. GABAergic component. *Brain Res.* 2004; 1020:118-129.
- De Oliveira LF. Dor: fisiopatologia. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 1979; 3:1-12.
- Demers LM. Thyroid disease: pathophysiology and diagnosis. *Clin. Lab. Med.* 2004; 24:19-28.
- Diamant M. Brain insulin signalling in the regulation of energy balance and peripheral metabolism. *Ideggyogy Sz.* 2007; 60:97-108.
- Donatucci CF. Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *J. Sex Med.* 2006; 3:303-308.
- Douglas CR. Tratado de fisiologia aplicada às ciências médicas. 6ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.
- Dubuc R, Brocard F, Antri M, Fénelon K *et al.* Initiation of locomotion in lampreys. *Brain Res. Rev.* 2007; 22 [Epub ahead of print].
- Duffy FH, Iyer VG, Surwillo WW. Eletroencefalografia clínica e mapeamento cerebral topográfico: tecnologia e prática. Rio de Janeiro, Revinter, 1999.

- Dumitrescu AM, Refetoff S. Novel biological and clinical aspects of thyroid hormone metabolism. *Endocr. Dev.* 2007; 10:127-139.
- Duus P. Diagnóstico topográfico em neurologia. 3ª ed. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1985.
- Eguíagaray JG, Egea J, Bravo-Cordero, García AG. Neurotransmisores, señales de cálcio y comunicación neuronal. *Neurocirurgia*, 2004; 15:109-118.
- Ehrhart-Bornstein M, Hilbers U. Neuroendocrine properties of adrenocortical cells. *Horm. Metab. Res.* 1998; 30:436-439.
- Engeland WC. Functional innervation of the adrenal cortex by the splanchnic nerve. *Horm. Metab. Res.* 1998; 30:311-314.
- Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS *et al.* Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101:17312-17315.
- Eves PC, MacNeil S, Haycock JW. Alpha-Melanocyte stimulating hormone, inflammation and human melanoma. *Peptides* 2006; 27:444-452.
- Faber ES, Sah P. Functions of SK channels in central neurons. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34:1077-1083.
- Failor RA, Capell PT. Hyperaldosteronism and pheochromocytoma: new tricks and tests. *Prim. Care* 2003; 30:801-820.
- Feige JJ, Keramidas M, Chambaz EM. Hormonally regulated components of the adrenocortical cell environment. *Horm. Metab. Res.* 1998; 30:421-425.
- Forsén S. Nobel lectures (Chemistry 1971-1980). Editor-in-Charge Tore Frängsmyr. Singapore, World Sci. Pub. Co., 1993.
- Fortune JE, Rivera GM, Yang MY. Follicular development: the role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle. *Anim. Reprod. Sci.* 2004; 82-83:109-126.
- Fukumoto S. Transport of minerals in renal tubules and its hormonal regulation. *Clin. Calcium.* 2007; 17:677-683.
- Gambert SR, Garthwaite TL, Pontzer CH, Hagen TC. Age-related changes in central nervous system beta-endorphin and ACTH. *Neuroendocrinology* 1980; 31:252-255.
- Ganong WF. Review of medical physiology. 18th ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1997.
- Garakani A, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment. *Mt. Sinai J. Med.* 2006; 73:941-949.
- Gastaut H. Definitions. In: Organização Mundial da Saúde. Dictionary of epilepsy. 1ª Parte. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 1973.
- Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annu Rev. Sex Res.* 2005; 16:190-216.
- Gloger S, Puente J, Arias P, Fischman P *et al.* Immune response reduced by intense intellectual stress. *Rev. Med. Chil.* 1997; 125:665-670.
- Goldstein DS, Golczynska A, Stuhlmuller J, Holmesm C *et al.* A test of the "epinephrine hypothesis" in humans. *Hypertension* 1999; 33:36-43.
- Goleman, D. Inteligência emocional. Rio de Janeiro, Editora Objetiva, 1998.
- Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996.
- Gordon N. The cerebellum and cognition. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2007; 11:232-234.
- Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci.* 2007; 30:220-227.
- Graeff FG. Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1994; 27:811-829.
- Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr. Rev.* 2007; 28:84-116.
- Grossman A, Clement-Jones V. Opiate receptors: enkephalins and endorphins. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 12:31-56.
- Guterman DD, Bonham AC, Gebhart GF *et al.* Connections between hypothalamus and medullary reticular formation. *Am. J. Physiol.* 1990; 259:H917-H924.
- Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.
- Guyton AC, Hall JE. Human physiology and mechanisms of disease. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1997.
- Haaland KY. Left hemisphere dominance for movement. *Clin. Neuropsychol.* 2006; 20:609-622.
- Hall JE. Neuroendocrine changes with reproductive aging in women. *Semin. Reprod. Med.* 2007; 25:344-351.
- Hall JL, Gold PE. Adrenalectomy, induced memory deficits: Role of plasma glucose levels. *Physiol. Behav.* 2005; 47(1):27-33.
- Hallengren B. Hypothyroidism – clinical findings, diagnosis, therapy. Thyroid tests should be performed on broad indications. *Lakartidningen.* 1998; 95:4091-4096.
- Harrison TR. Principles of internal medicine. 3rd ed. McGraw-Hill, Inc., 1994.
- Hashimoto Y, Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *Neuroscientist* 2007; 13:127-137.
- Haulica I, Boisteanu D, Neagu B. The role of oxidative stress in normal and pathological adaptive reactions. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi* 2001; 105:11-18.
- Heinrich R, Gaestel M, Glaser RJ. The electric potential across the erythrocyte membrane: a mathematical model. *Theor. Biol.* 1982; 96:211-231.
- Hellhammer DH, Buchtal J, Gutberles I, Kirachbaum C. Social hierarchy and adrenocortical stress reactivity in men. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22:643-650.
- Herman JP, Mueller NK. Role of the ventral subiculum in stress integration. *Behav. Brain Res.* 2006; 174:215-224.
- Hodgkin AL, Huxley AF. Physiology 1952; 117:500-544.
- Houdart R. Affectivity in the nervous system. *Encephale* 2004; 30:236-244.
- Huang Y, Border WA, Noble NA. Functional renin receptors in renal mesangial cells. *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9:133-139.
- Iida R, Yoshida H, Hara S, Ookido I, Shigematsu T. Molecular biology in regulation of kidney functions: PTH (parathyroid hormone). *Nippon Rinsho.* 2006; 64:227-233.
- Irwin M, Hauger R, Patterson TL, Semple S *et al.* Alzheimer caregiver stress: basal natural killer cell activity. *Ann. Behav. Med.* 1997; 19:83-90.
- Isaacson RL. Unsolved mysteries: the hippocampus. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 2002; 1:87-107.
- Ishii H, Tsurugizawa T, Ogiue-Ikeda M, Asashima M *et al.* Local production of sex hormones and their modulation of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscientist* 2007; 13:323-334.
- Ishikawa T, Okazaki R. Hypoparathyroidism. *Nippon Rinsho.* 2005; 63:357-361.
- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr. Rev.* 2006; 27:17-46.
- Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998; 8:951-956.
- Janmey PA, Kinnunen PK. Biophysical properties of lipids and dynamic membranes. *Trends Cell. Biol.* 2006; 16:538-546.
- Jaspers K. Psicopatologia geral. 8ª ed. São Paulo, Atheneu, 1987.
- Johansen-Berg H. Structural plasticity: rewiring the brain. *Curr. Biol.* 2007; 17:R141-144.
- Jonasson Z, Ballantyne JK, Baxter MG. Preserved anterograde and retrograde memory of rapidly acquired hippocampal lesions. *Hippocampus* 2004; 14:28-39.

- Jones BE. Paradoxical REM sleep promoting and permitting neuronal networks. *Arch. Ital. Biol.* 2004; 142:379-396.
- Jonhson LR. Essential medical physiology. Philadelphia, Lippincott – Raven Publications, 1998.
- Junqueira LC, Carneiro J. Biologia celular e molecular. 7ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000.
- Kaas JH. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annual Review of Neuroscience* 1991; 14:137-167.
- Kadekaro AL, Kanto H, Kavanagh R, Abdel-Malek ZA. Significance of the melanocortin 1 receptor in regulating human melanocyte. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 994:359-365.
- Kairalla ICJ, Campos CJR. Aspectos fenomenológicos da depressão em pacientes epiléticos adultos. *Rev. ABP-APAL* 1997;19(1):1-6.
- Kakinohana M. Spinal cord protection and opioids. *Masui.* 2007; 56:298-304.
- Kalimo R, El Batawi MA, Cooper CIJ. Psychosocial factors at work and their relation to health. Geneva, World Health Organization. 1987, 63:37.
- Kalivas PW, Yolkow N, Seamans J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron.* 2005; 45:647-650.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb J A. *Compêndio de psiquiatria.* 7ª ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1996.
- Kawashiri MA, Yamagishi M, Kobayashi J, Mabuchi H, Inazu A. Molecular mechanism of reverse cholesterol transport. *Nippon Rinsho.* 2007; 65:47-52.
- Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T *et al.* Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions. *European Journal of Neurosciences* 2000; 12:3713-3720.
- Keck ME, Welt T, Müller MB, Erhardt A *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine. *Neuropharmacology* 2002; 43:101-109.
- Kelly JM, Summers M, Park HS, Milligan LP, McBride BW. Cellular energy metabolism and regulation. *J. Dairy Sci.* 1991; 74:678-694.
- Klein DC. Evolution of the vertebrate pineal gland: the AANAT hypothesis. *Chronobiol. Int.* 2006; 23:5-20.
- Knudsen EI. Fundamental components of attention. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007; 30:57-78.
- Knutson B, Wimmer GE. Splitting the difference: how does the brain code reward episodes? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1104:54-69.
- Korotko GF. The mechanism of the intestinal phase of pancreatic secretion. *Fiziol. Zh. SSSR. Im. I. M. Sechenova.* 1992; 78:106-112.
- Korotko GF. The regulatory properties of the enzymes of the digestive glands. *Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova.* 1996; 82:74-81.
- Korotko GF, Voskanian SE. Regulation and self-regulation of the pancreas secretion. *Usp. Fiziol. Nauk.* 2001; 32:36-59.
- Korz V, Frey JU. Stress-related modulation of hippocampal long-term potentiation in rats. *J. Neurosci.* 2003; 23:7281-7287.
- Lai YY, Siegel JM. Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. *J. Neurosci.* 1990; 10:2727-2734.
- Lane RD, Chua PM, Dolan RJ. Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during processing of pictures. *Neuroreport.* 1999; 37:989-997.
- Lane RD, Fink GR, Chau PM, Dolan RJ. Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *Neuroreport* 1997; 8:3969-3972.
- Lasow A, Haidan A, Hilbers U, Breidert M *et al.* Expression of the receptor in normal human adrenals. function by leptin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:4459-4466.
- Laurberg P, Andersen S, Karmisholt J. Cold adaptation and thyroid hormone metabolism. *Horm. Metab. Res.* 2005; 37:545-549.
- Laurinová K, Sumová A. Development of the mammalian circadian system. *Cesk. Fysiol.* 2006; 55:148-154.
- LeBlanc J, Ducharme MB. Influence of personality traits on plasma levels of cortisol and cholesterol. *Physiol. Behav.* 2005; 84:677-680.
- LeBlanc J, Ducharme MB, Thompson M. Study on the correlation of the autonomic nervous system responses to a stressor. *Physiol. Behav.* 2004; 82:647-652.
- Lebrun CM. The effect of the phase of the menstrual cycle and the birth control pill on athletic performance. *Clin. Sports Med.* 1994; 13:419-441.
- Ledo-Varela MT, Giménez-Amaya JM, Llamas A. The amygdaloid complex and its implication in psychiatric disorders. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30:61-74.
- Lehéricy S, Gerardin E, Delmaire C. Neuroimaging of subcortical circuits. *Encephale.* 2006; 32:S25-S30.
- Lehnert H. Endocrinology. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2007; 132:1420-1423.
- Lent R. Cem bilhões de neurônios. Rio de Janeiro, Atheneu, 2001.
- Lima LMB, Reis LC, Lima MA. A influência da glândula pineal na fisiologia, morfometria e morfologia das ilhotas pancreáticas em ratos. *Rev. Bras. Biol.* 2001; 61:333-340.
- Lin L, Achermann JC. The adrenal. *Horm. Res.* 2004; 62:22-29.
- Linden DE. The working memory networks of the human brain. *Neuroscientist* 2007; 13:257-267.
- Lombardo F, Sgro P, Salacone P, Gilio B *et al.* Androgens and fertility. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28:51-55.
- Lueng K, Munck A. Peripheral actions of glucocorticoids. *Ann. Rev. Physiol.* 1975; 37:245-272.
- Luetjens CM, Weinbauer GF, Wistuba J. Primate spermatogenesis: new insights into comparative testicular organization. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2005; 80:475-488.
- Lundberg U. Coping with stress: Neuroendocrine reactions and implications for health. *Noise and Health* 1999; 1:67-74.
- Machado A. Neuroanatomia funcional. Rio de Janeiro, Atheneu, 2000.
- McCrea DA. Spinal circuit of sensorimotor control of locomotion. *J. Physiol.* 2001; 533:41-50.
- Medlson D. Effects of prolactin in vitro on the metabolism of

- Maihofner C, Kaltenhäuser M, Neundörfer B, Lang E. Temporo-spatial analysis of cortical activation by phasic innocuous and noxious cold stimuli. *Pain* 2002; 100:281-290.
- Maji D. Hyperthyroidism. *J. Indian Med. Assoc.* 2006; 104:563-564.
- Major RH. A history of Medicine. Oxford, Blackwell Scientific Pub., 1954; 1.
- Mankin HJ, Mankin CJ. Metabolic bone disease: an update. *Instr. Course Lect.* 2003; 52:769-784.
- Mannocci JF. Disfunções sexuais. Abordagem clínica e terapêutica. São Paulo, Fundo Editorial BYK, 1996.
- Marchand WR, Dilda V. New models of frontal-subcortical skel-etomotor circuit pathology in tardive dyskinesia. *Neuroscien-tist* 2006; 12:186-198.
- Marder E. Neural modulation: following your own rhythm. *Curr. Biol.* 1996; 6:119-121.
- Maren S. Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala. *Neuron*. 2005; 47:783-786.
- Marino Jr. R, Cukiert A, Pinho E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1986; 44(3):243-54.
- Mariotto S, Suzuki Y, Persichini T, Colasanti M *et al.* Cross-talk between NO and arachidonic acid in inflammation. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14:1940-1944.
- Maronde E, Stehle JH. The mammalian pineal gland: known facts, unknown facets. *Trends Endocrinol. Metab.* 2007; 18:142-149.
- Mascaro MB, Bittencourt JC, Casatti CA, Elias CF. Alternative pathways for catecholamine action in oral motor control. *Neurosci. Lett.* 2005; 386:34-39.
- Masi L, Brandi ML. Molecular, biochemical and cellular biology of PTH anabolic action. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28:37-40.
- Mastronardi CA, Walczewska A, Yu WH, Karanth S *et al.* The possible role of prolactin in the circadian rhythm of leptin secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 224:152-158.
- McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. *Recent. Prog. Horm. Res.* 2002; 57:357-384.
- McNay EC, Gold PE. Food for thought: fluctuations in brain extracellular glucose... memory modulation. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 2002; 1:264-280.
- Meyer JS. Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. *Physiol. Rev.* 1985; 65:946-1020.
- Millan MJ, Przewlocki R, Millan MH, Herz A. Evidence for a role of the ventro-medial posterior hypothalamus in nociceptive processes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1983; 18:901-907.
- Mohler H. GABAA receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy, and insomnia. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2006; 26:731-740.
- Moll J, Oliveira-Souza R, Miranda JM, Bramati IE *et al.* Efeitos distintos da valência emocional positiva e negativa na ativação cerebral. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001; 23:42-45.
- Mongillo G, Curti E, Romani S, Amit DJ. Learning in realistic networks of spiking neurons and spike-driven plastic synapses. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 21:3143-3160.
- Montagna P. Hypothalamus, sleep and headaches. *Neurol. Sci.* 2006; 27:S138-S143.
- Moore KL. Embriologia clínica. 4ª ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 1990.
- Moreira SNT, de Lima JG, de Souza MBC, de Azevedo GD. Stress and female reproductive function. *Rev. Bras. Saúde Matern. Inf.* 2005; 5:119-125.
- Moreno FJ. Gastrointestinal digestion of food allergens: effect on their allergenicity. *Biomed. Pharmacother.* 2007; 61:50-60.
- Mu H, Porsgaard T. The metabolism of structured triacylglycerols. *Prog. Lipid. Res.* 2005; 44:430-448.
- Muller A, Siemer J, Renner S, Hoffmann I, Beckmann MW, Ditr-trich R. Modulation of uterine contractility and peristalsis by oxytocin. *Eur. J. Med. Res.* 2006; 11:157-62.
- Nelson RJ. Interactions between motor commands and somatic perception in sensorimotor cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1996; 6:801.
- Nelson TJ, Alkon DI. Specific protein changes during memory acquisition and storage. *Biof. Essays.* 1989; 10: 75-79.
- Newcomer JW, Craft S, Askins K, Hershey *et al.* Glucocorticoid interactions with memory function in schizophrenia. *Psy-choneuroendocrinology* 1998; 23:65-72.
- Nichols ML, Allen BJ, Rogers SD, Ghilardi JR *et al.* Transmis-sion of chronic nociception by spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science* 1999; 286:1558-1561.
- Nicolis G, Prigogine I. Self organization in non-equilibrium sys-tems. New York, J Wiley and Sons, 1977.
- Niv Y. Cost, benefit, tonic, phasic: what do response rates tell us about dopamine and motivation? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1104:357-376.
- Nolte J. The human brain: an introduction to its functional anat-omy, 5th ed. Mosby, 2002.
- Norgren R, Hajnal A, Mungarndee SS. Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiol. Behav.* 2006; 89:531-535.
- Nutt D. GABAA receptors: subtypes, regional distribution, and function. *J. Clin. Sleep Med.* 2006; 2:S7-S11.
- Oda MAS, Huttenlocher PR. The effect of corticosteroids on dendritic development in the rat brain. *Yale J. Biol. Med.* 1974; 3:155-165.
- Ogawa W, Takashima M. Hepatic insulin resistance and energy homeostasis. *Nippon Rinsho.* 2006; 64:145-148.
- Ohdo S. Biological clock and chronopharmacology. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 2007; 27:95-102.
- Orth DN. Cushing's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332:791-803.
- Ortigue S, Bianchi-Demicheli F. The neurophysiology of the fe-male orgasm. *Rev. Med. Suisse* 2006; 2:784-788.
- Oster H. The genetic basis of circadian behavior. *Genes Brain Behav.* 2006; 2:73-79.
- Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat. Rev. Neu-rosci.* 2002; 3:591-605.
- Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1995; 7:103-112.
- Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major de-pression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol. Psychiatry* 2001; 49:391-404.
- Pascual-Leone A, Cammarota A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP *et al.* Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers. *Annals of Neurology* 1993; 34:337.
- Paskitti ME, McCreary BJ, Herman JP. Stress regulation of adreno-corticosteroid receptor gene transcription and mRNA expres-sion. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000; 80:142-52.
- Patterson-Buckendahl P, Rusnák M, Fukuhara K, Kvetnašský R. Repeated immobilization stress reduces rat vertebral bone growth and osteocalcin. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 280: R79-R86.
- Patton HD, Funch AF, Hille BH, Scher AM, Steiner R. Textbook of physiology. Philadelphia, W.B. Saunders Comp., 1989.
- Pay RG. Conative regulation of cortical activity by the reticu-lar formation, hypothalamus, and thalamus. *Int. J. Neurosci.* 1980; 10:233-253.
- Pearson K. Motor systems. *Cur. Biol.* 2000; 10:649-653.
- Pellatt GC. Anatomy and physiology of urinary elimination. Part 1. *Br. J. Nurs.* 2007; 16:406-410.

- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295:1737-1740.
- Piaget J. O nascimento da inteligência na criança. Rio de Janeiro, Zahar, 1970.
- Pirkle JC JR, Grann DS. Restitution of blood volume after hemorrhagic role of the adrenal cortex. *Am. J. Physiol.* 1976; 230:1683-1687.
- Pits RF. Fisiologia renal e dos líquidos corporais. 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978.
- Poldrack RA. Neural systems for perceptual skill learning. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 2002; 1:76-83.
- Pollock CA, Poronnik P. Albumin transport and processing by the proximal tubule: physiology and pathophysiology. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16:359-364.
- Porat S, Dor Y. New sources of pancreatic beta cells. *Curr. Diab. Rep.* 2007; 7:304-308.
- Porges SW, Doussard-Roosevelt JA, Maiti AK. Vagal tone and physiological regulation of emotion. *Monogr. Soc. Res. Child. Dev.* 1994; 59:167-186.
- Puder JJ, Freda PU, Goland RS, Ferin M, Wardlaw SL. Stimulatory effects of stress on gonadotropin secretion in estrogen-treated women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 85:2184-2188.
- Puts DA, Dawood K. The evolution of female orgasm: adaptation or byproduct? *Twin Res. Hum. Genet.* 2006; 9:467-72.
- Quickfall J, Crockford D. Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2006; 18:318-332.
- Rainey WE, Saner K, Schimmer BP. Adrenocortical cell lines. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004; 228:23-38.
- Revell VL, Eastman CI. How to trick mother nature into letting you fly around or stay up all night. *J. Biol. Rhythms* 2005; 20:353-365.
- Rhoades RA, Taner GA. Fisiologia médica. 2ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2005.
- Rinaman L. Visceral sensory inputs to the endocrine hypothalamus. *Front. Neuroendocrinol.* 2007; 28:50-60.
- Robertson MM. Depression in patients with epilepsy: an overview. *Semin. Neurol.* 1991; 11:182-189.
- Rodenbeck A, Hajak G. Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Rev. Neurol. (Paris)* 2001; 157:S57-S61.
- Rodrigo-Ángulo ML, Rodriguez-Veiga E, Reinoso-Suarez F. A quantitative study of the brainstem cholinergic projections. *Exp. Brain Res.* 2005; 160:334-343.
- Rolls ET. The brain and emotion. Oxford, Oxford University Press, 1999.
- Romaldini JH, Scarbi JA, Farah CS. Disfunções mínimas da tireóide. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2004; 48:147-154.
- Rosen CJ. The cellular and clinical parameters of anabolic therapy for osteoporosis. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2003; 13:25-38.
- Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J. Intern. Med.* 2000; 247:188-197.
- Rots NY, Cools AR, Oitzl MS, de Jong J *et al.* Divergent prolactin and pituitary-adrenal for different dopamine responsiveness. *Endocrinology* 1996; 137:1678-1686.
- Roumestan C, Gougat C, Jaffuel D, Mathieu M. Glucocorticoids and their receptor: mechanisms of action and clinical implications. *Rev. Med. Interne* 2004; 25:636-647.
- Rugstad HE. Antiinflammatory and immunoregulatory effects of glucocorticoids: mode of action. *Scand. J. Rheumatol.* 1988; 76:257-264.
- Rumpel S, Le Doux J, Zador A, Malinow R. Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Rumpel S. Science* 2005; 308:83-88.
- Safford SD, Skinner MA. Thyroid and parathyroid disease in children. *Semin. Pediatr. Surg.* 2006; 15:85-91.
- Sakagami M, Watanabe M. Integration of cognitive and motivational information in the primate lateral prefrontal cortex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1104:89-107.
- Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007; 116:77-84.
- Samuels BC, Zaretsky DV, DiMicco JA. Dorsomedial hypothalamic sites where disinhibition evokes tachycardia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004; 287:R472-R478.
- Sanes JN, Suner S, Lando JF, Donoghue JP. Rapid reorganization of adult rat motor cortex after motor nerve injury. *Proceedings of the Nat. Acad. Sci. USA* 1988; 85:2003-2007.
- Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98:12320-12322.
- Saraiva EM, Soares Fortunato JM, Gavina C. Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. *Rev. Port. Psicossomática* 2005; 7:1-2.
- Sato A, Schmidt RF. Somatosympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. *Physiol. Rev.* 1973; 53:916-947.
- Scaruffi P. Book review of Paul MacLean's *The Triune Brain in Evolution*. <http://www.thymos.com/mind/maclean.html>
- Schiavi R, Segraves RT. The biology of sexual function. *The Psych. Clin. North America* 1995; 18:7-21.
- Schlechte JA. Update in endocrinology. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142:126-131.
- Schmidt AJ, Gierlings RE, Peters ML. Environmental and interoceptive influences on chronic low back pain behavior. *Pain* 1989; 38:137-143.
- Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007; 30:259-288.
- Schulze K. Imaging and modelling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006; 18:172-183.
- Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151:U49-U62.
- Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1946; 6:117-196.
- Senna-Fernandes V, Franca D, Cortez CM, Silva D, Bernardo-Filho M, Guimarães, MAM. Kinetic acupuncture. *The Web-J. Acup.* 2005. <http://users.med.auth.gr/~karanik/english/articles/kinetic/kinetic.html>
- Sheshukova TA, Ozols AIA. The humoral regulation of intestinal enzyme activity. *Usp. Fiziol. Nauk.* 1990; 21:47-61.
- Shono T. Molecular and anatomical studies of testicular descent. *Hinyokika Kiyo.* 2007; 53:505-508.
- Siegel J. Brain mechanisms that control sleep and waking. *Naturwissenschaften.* 2004; 91:355-365.
- Silva D, Cortez CM, Louro SRW. Chlorpromazine interactions to sera albumins. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2004; 60:1215-1223.
- Silva D, Cortez CM, Louro SRW. Quenching of the intrinsic fluorescence of albumin by chlorpromazine and hemin. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004; 37:963-968.
- Skinner HA. The origin of medical terms. 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1961.
- Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006; 8:383-395.
- Smout AJ, Van der Schee EJ, Akkermans LM, Grashuis JL. Recording of gastrointestinal electrical activity. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1984; 96:11-18.

- Soares KM, Cortez C. Linear instability analysis and mechanical interfacial tension. *J. Theor. Biol.* 1999; 196:16-179.
- Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Epidemiology, pathophysiology and treatment. Drugs* 2001; 15(5):361-73.
- Spat A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol. Rev.* 2004; 84:489-539.
- Spencer JD, Chavan B, Marles LK, Kauser S *et al.* A novel mechanism in control of human pigmentation by {beta}-melanocyte-stimulating hormone and 7-tetrahydrobiopterin. *J. Endocrinol.* 2005; 187:293-302.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade.* São Paulo, Ed. Manole, 1998.
- Spira ME, Oren R, Dormann A, Ilouz N, Lev S. Calcium, protease activation, and cytoskeleton remodeling neuronal regeneration. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2001; 21:591.
- Squire LR, Bayley PJ. The neuroscience of remote memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2007; 17:185-196.
- Stein DJ, Solms M, van Honk J. The cognitive-affective neuroscience of the unconscious. *CNS Spectr.* 2006; 11:580-583.
- Stokes PE. The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1995; 5:77-82.
- Stratakis CA, Chrousos GP. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995; 771:1-18.
- Stryer L. *Bioquímica.* 4ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.
- Sudhyadhom A, Bova FJ, Foote KD, Rosado CA *et al.* Limbic, associative, and motor territories. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2007; 7:278-289.
- Suzuki H. Hypolipidemia in liver disease. *Nippon Rinsho.* 2007; 65:632-69.
- Suzuki N, Bekkers JM. Inhibitory interneurons in the piriform cortex. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34:1064-1069.
- Tanaka K, Soto-Gutierrez A, Navarro-Alvarez N, Rivas-Carrillo JD, Jun HS, Kobayashi N. Functional hepatocyte culture. *Cell Transplant.* 2006; 15:855-864.
- Thomas W, McEneaney V, Harvey BJ. Rapid responses to steroid hormones in the kidney. *Nephron. Physiol.* 2007; 107:1-9.
- Thomson AM, Bannister AP, Mercer A, Morris OT. Target and temporal pattern selection at neocortical synapses. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2002; 357:1781-1791.
- Tkachenko BI, Evlakhov VI, Poyasov IZ. Dynamic relations between right and left atrial pressure shifts induced by catecholamines. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005; 139:1-3.
- Topka H, Cohen LG, Cole RA, Hallett M. Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology* 1991; 41:127.
- Toth IE, Vizi ES, Hinson JP, Vinson GP. Innervation of the adrenal cortex, its physiological relevance. *Microsc. Res. Tech.* 1997; 36:534-545.
- Traustadottir T, Bosch PR, Matt KS. The HPA axis response to stress in women: effects of aging and fitness. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30:392-402.
- Uchimura H. Total thyroxine (T4), free thyroxine (FT4). *Nippon Rinsho.* 2005; 63:253-257.
- Ugolev AM, Labusheva MA, Vakhrushev IaM. The intestinal hormonal system and the specific dynamic action of food. *Fiziol. Zh. SSSR. Im. I. M. Sechenova.* 1989; 75:609-618.
- Ungar A, Phillips JH. Regulation of the adrenal medulla. *Physiol. Rev.* 1983; 63:787-743.
- Vierck Jr. CJ, Cannon RL, Fry G, Maixner W, Whitsel BL. Characteristics of temporal summation of second pain sensations. *J. Neurophysiol.* 1997; 78:992-1002.
- Vincent SR. The ascending reticular activating system – from aminergic neurons to nitric oxide. *J. Chem. Neuroanat.* 2000; 18:23-30.
- Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007; 30:31-56.
- Web Dictionary of Cybernetics and Systems, <http://pespmc1.vub.ac.be/ASC/HOMEOSTASIS.html>.
- Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 985-994.
- Welch WJ. How cells respond to stress. *Sci Am.* 1993; 268:56-64.
- Wessberg J, Kakuda N. Single motor unit activity in relation to pulsate motor output in human finger movements. *J. Physiol.* 1999; 517:273-285.
- Williams PL *et al.* *Gray anatomy.* 37ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993.
- Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J. Clin. Neurophysiol.* 1997; 14, 2-31.
- Wilson LB *et al.* Activation of spinobulbar lamina I neurons by static muscle contraction. *J. Neurophysiol.* 2002; 87:1641-1645.
- Wing AM. Motor control: Mechanisms of motor equivalence in handwriting. *Curr. Biol.* 2000; 10:R245-R248.
- Wolpaw JR. Memory in neuroscience: rhetoric versus reality. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 2002; 1:130-163.
- Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J. Pineal Res.* 2005; 38:145-152.
- Yang JF, Gorassini M. Spinal and brain control of human walking: implications for retraining of walking. *Neuroscientist* 2006; 12:379-389.
- Yasui Y, Breder CD, Saper CB, Cechetto DE. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1991; 303:355-374.
- Young A. Effects on digestive secretions. *Adv. Pharmacol.* 2005; 52:123-150.
- Yu-Lee LY. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. *Recent. Prog. Horm. Res.* 2002; 57:435-455.
- Zeisel SH. The fetal origins of memory: the role of dietary choline in optimal brain development. *J. Pediatr.* 2006; 149: S131-S136.
- Zhang J, Zhang N. Study on mechanisms of acupuncture analgesia. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2007; 27:72-75.
- Zhu JN, Yung WH, Kwok-Chong Chow B, Chan YS, Wang JJ. The cerebellar-hypothalamic circuits. *Brain Res. Rev.* 2006; 52:93-106.

Índice Alfabético

A

- Abasia, 94
- Abscessos, 69
- Absorção, 134
 - de aminoácidos, 217
 - de carboidratos, 134
- Abstinência, sintomas de, 68
- Acetilcolina, 22, 78, 87, 91, 102, 218
 - síntese e degradação da, 23
- Acetilcolinesterase, 23
- Acidente vascular cerebral, 173, 228
 - hemorrágico, 173
 - isquêmico, 173
- Ácido(s), 4, 228
 - carbônico, 180
 - clorídrico, 206
 - fosfatídico, 4
 - gama-aminobutírico (v. GABA)
 - graxos, 206
 - láctico, 65
 - propiônico a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole (v. AMPA)
 - valpróico, 228
- Acidose, 20, 180
 - metabólica, 158
- Acinesia, 88
- Ácinos, 202
- Acromegalia, 125
- Acrossoma, 193
- Actina, 73
 - filamentos de, 75
- Acupuntura, 68
- Adaptação, síndrome geral da, 252
- Addison, doença de, 147
- Adenilciclase, 21
- Adeno-hipófise, 113, 117
 - controle da, 110, 123
 - hormônios da, 119
 - - funções dos, 120
- Adenoma(s), 124
 - hipofisários não-funcionais, 124
 - tóxico, 136
- Adenosina, 28
- Aderência intertalâmica, 39
- Adiadococinesia, 94
- Adipócito, 118
- Adrenal, 145
- Adrenalina, 103, 148, 171
- Adventícia, 198
- Agonistas, 76
- Água, reabsorção de, 119
- Alça de Henle, 178
- Alcalose, 20, 180
- Álcool, 69
 - abuso do, 172
 - consumo de, 69
- Aldosterona, 142, 178
 - regulação da secreção de, 145
- Aldosteronismo, 148, 172
 - primário, 148
- Algesia, 61
- Alimentos, regulação da ingestão de, 108
- Alocórtex, 41
- Alomnésia, 246
- Alterações afetivas, 225
- Alucinação(ões), 225
 - mnêmica, 246
- Alzheimer, doença de, 130, 151
- Amenorréia, 125
- Amígdala, 39, 105
 - componente ventral da porção centromedial da, 234
 - estendida, 233
- Amigdalóide, corpo, 38, 233
- Amilase, 206
- Amilopepsina, 206
- Aminas biogênicas, 22
- Aminoácidos, 27, 206
 - absorção de, 217
 - hormônios derivados de, 113
 - neurotransmissores, 27
 - tirosina, 24
- Aminopeptidase, 206
- Ammon, corno de, 37, 222
- Amnésia, 246
 - pós-crítica, 225
- AMP cíclico, sistema do, 114
- AMPA, receptor de, 27
- Ampola, 152
 - de Vater, 202
 - hepatopancreática, 152
- Anabolismo, 134
- Analgesicos, 69
- Androgênios, 144
 - regulação da secreção de, 146
- Androstenediona, 194
- Anel límbico, 239
- Anemia, 135
- Aneurisma, 69
- Angina do peito, 174
- Angiotensina, 171
 - I, 146, 171
 - II, 146, 171
- Anidrase carbônica, 181
- Anormalidades supra-renais, 150
- Ansiedade, 172
 - mecanismo da, 250
 - tipos de, 248
- Ansiolíticos, 250
- Antagonistas, 76
- Anticoncepcional(is), 189
 - hormonais injetáveis, 190
- Anticonvulsivantes, 228
- Anticorpos antiinsulina, 156
- Antiepilépticos, 228
- Antiperistaltismo, 205
- Antro, 188
- Ânus, 100, 197
- Aparelho, 90
 - justaglomerular, 177
 - urinário, 175
- vestibular e suas relações, 90
- Apêndice vermiforme, 201
- Aprendizado e memória, 247
- Aqueduto do mesencéfalo, 33
- Área(s)
 - auditiva(s), 83
 - - associativas, 83
 - - primária, 83
 - de Broca, 83
 - de Brodmann, 47, 59
 - de Wernicke, 82
 - fronto-orbital, 232
 - orbital, 35
 - paraolfatória, 47, 231
 - pré-frontal, 232
 - - região dorso-lateral da, 46
 - pré-motora, 80
 - sensorio-motora, 82
 - septal, 47, 237
 - somestésica, 61
 - temporal associativa inferior, 47
 - visual(is), 83
 - - associativas, 83
 - - primária, 47
 - - secundária, 47
- Arquicerebelo, 92
- Arquipálio, 41
- Arreflexia, 86
- Arritmia cardíaca, 136
 - e marca-passo, 174
- Artéria(s), 164
 - arqueadas, 176
 - corte transversal de uma, mostrando a formação do ateroma, 173
 - do pênis, profunda, 192
 - extracranianas, 71
 - hepática, 202
 - hipofisária inferior e superior, 119, 120
 - interlobares, 176
 - interlobulares, 176
 - meníngeas, 71
 - mesentérica inferior e superior, 201, 202
 - pulmonar, 162
 - renal, obstrução da, 172
- Arteriolas, 176
 - aferentes, 176
 - eferentes, 176
- Arteriosclerose, 173
- Arteriosclerose, 172
- Arterites, 69
- Árvore arterial, 165
- Aspartato, 22, 27
- Assinergia, 94
 - oculopalpebral, 136
- Astasia, 94
- Astereognosia, 61
- Ataxia, 93
 - axial ou do tronco, 94
- Atenção, fenômeno da, 215
- Ateroma(s), 172
 - corte transversal de uma artéria mostrando a formação do, 173

Aterosclerose, 172
 Atetose, 39, 89
 Atividade sexual, cefaléia relacionada à, 69
 Ato sexual masculino, fases do, 195
 Átrios, 161
 Audição, 47
 - áreas associativas da, 83
 - discriminação da, 47
 Auerbach, plexo de, 198
 Aurículas, 161
 Automatismo, 225
 - motor simples, 225
 - psicomotor, 225
 Autopreservação, instinto de, 230
 Axônio(s), 33
 - mielinizado, esquema de um, 16
 Axoplasma, 244

B

Balismo, 39
 Barbitúricos, 218
 Barestesia, 61
 Barognosia, 61
 Barorreceptores, reflexos gerados pelos, 170
 Bartholin, glândulas de, 184
 Basedow, doença de, 136
 Bastonete, 54
 Batiestesia, 61
 Bebida alcoólica, 69
 - abuso de, 222
 - consumo de, 69
 Benzodiazepínicos, 219, 229, 250
 - efeitos típicos dos, 251
 - mecanismo de ação dos, 251
 Betz, célula piramidal gigante de, 42
 Bexiga, 100, 177
 Bicarbonato, 180, 207
 - regulação renal do cloreto e, 179
 Bile, 203, 208
 Bilirrubina, 208
 Bioeletrogênese e o impulso nervoso, 10-17
 - princípios que regem o equilíbrio da membrana, 10
 - - bomba de sódio-potássio, 11
 - - classificação das fibras nervosas, 17
 - - da equiosmolaridade, 11
 - - da neutralidade elétrica, 11
 - - potencial de ação, 13
 - - - características do, 15
 - - registro do potencial de repouso, 11
 Blastoclele, 186
 Blastocisto, 186
 Bloqueios dos nervos, 67
 Boca, glândulas da, 101
 Bócio, 135
 Bolo alimentar, 204, 209
 Bolsa escrotal, 191
 Bomba de sódio-potássio, 11
 Bowman, cápsula de, 176
 Bradicinesia, 88
 Brave, epilepsia de, 223
 Broca, 37
 - área de, 83
 - faixa diagonal de, 37
 - lobo límbico de, 230
 Brodmann
 - área de, 47, 59
 - mapa de, 42
 Broncodilatação, 103
 Brônquios, 100

Brown-Séquard, síndrome de, 61, 86
 Brünner, glândulas de, 201
 Bulbo(s), 91
 - de Krause, 52, 56
 - olfatório, 35, 55, 231
 Bulha cardíaca, 165
 Buspirona, 251

C

Cadeias glicídicas hidrofílicas, 6
 Cafeína, consumo de, 69
 Câimbras, 135
 Cajal, células horizontais de, 42
 Calcemia, 138
 Cálcio, 89, 179
 - depósitos e impregnação de, 89
 - metabolismo do, 137
 - - e a formação do osso, 138
 - - paratireóides e o, 136
 - proteína ligada ao, 139
 - regulação renal da concentração de, e magnésio, 179
 Calcitonina, 131, 140
 Calmodulina, 79
 Calor, sensações de, 51
 Camada
 - de Purkinje, 93
 - queratinizada, 56
 Câmaras cardíacas, 165
 Campos de Forel, 41
 Canais iônicos, 9
 Cansaço crônico, 135
 Capilares, 165
 - peritubulares, 176
 Cápsula de Bowman, 176
 Carbamazepina, 228
 Carboidratos, 134
 - absorção intestinal de, 134
 - metabolismo dos, 142
 - - e das gorduras, insulina e, 154
 Carboxipeptidase, 206
 Cárdia, 199
 Cardiopatia isquêmica, 174
 Caroteno, 134
 Cartilagens epifisárias, 122
 Carúnculas himenais ou mirtiiformes, 184
 Catabolismo, 134
 Catecolamina-O-metiltransferase, 25
 Catecolaminas, 24, 171
 - efeitos das, 149
 - receptores de, 25
 Cavidade(s)
 - faciais, 103
 - oral, 198
 - pericárdica, 162
 - torácica, 161
 Ceco, 201
 Cefaléia, 69, 225
 - benigna da tosse, 69
 - do tipo tensional, 70
 - enxaqueca, 70
 - hemcraniana paroxística crônica, 69
 - relacionada à atividade sexual, 69
 Célula(s)
 - alfa, 153
 - beta, 153
 - C, 132
 - cervical, 200
 - cromafins, 22, 141
 - de Betz, 42
 - de Cajal, 42
 - de Golgi, 93
 - de Leydig, 191
 - de Paneth, 201
 - de Renshaw, 84
 - de Schwann, 16
 - de Sertoli, 191
 - entéricas, 22
 - epiteliais endócrinas, 177
 - estriadas, 79
 - foliculares, 187
 - fotorreceptoras, 54
 - fusiformes, 42
 - G, 200, 207
 - germinativas, 184
 - gliais, 127
 - granular ou estrelada, 42
 - gustativas, 54
 - lisa, potencial de ação de uma, 79
 - luteínicas, 187
 - mielinizante, 16
 - mitrais, 55
 - mucosas, 200
 - musculares, 76
 - nervosas, inabilidade das, 152
 - ósseas, 122
 - osteogênicas, 138
 - oxínticas, 200
 - parafoliculares, 132
 - parietais, 200
 - pépticas, 200
 - piramidal, 42
 - pós-sináptica, 22
 - secretoras, 111
 - tubulares, 181
 Células-alvo, 111
 Cimento, 198
 Centro(s)
 - branco medular, 33
 - - do telencéfalo, 37
 - cerebrais, lesões estereotáticas de, 67
 - da fome, 108
 - da saciedade, 108
 - encefálico epilético, 223
 - límbicos, 236
 - - do diencéfalo, 236
 - - do tronco cerebral, 236
 - reticular, 85
 - - bulbar, 85
 - - pontino, 85
 - vasomotor, receptores do, 171
 Cerebelo, 92
 - anatomia e divisão filogenética, 92
 - disfunções do, 93
 - função(ões) do, 93
 - - amortecedora, 93
 - tenda do, 92
 - tonsila do, 92
 Cérebro, 33-41
 - corte frontal do, 33, 38
 - diencéfalo, 39
 - - epitálamo, 40
 - - hipotálamo, 40
 - - subtálamo, 41
 - - tálamo, 40
 - o septo e as estruturas mediais do, 235
 - telencéfalo, 33
 - - centro branco medular do, 37
 - - lobo, 34
 - - - frontal, 34
 - - - insular, 36

- - - límbico, 36
- - - occipital, 36
- - - parietal, 36
- - - temporal, 36
- - núcleos da base do, 38
- vista inferior do, 35, 104
- Cérebro, distúrbios elétricos do, 222-229
- epilepsias, 223
- - classificação das crises epiléticas, 224
- - - generalizadas primárias, 226
- - - parciais ou focais, 224
- - diagnóstico diferencial, 227
- - exames complementares, 227
- - fisiopatogenia das, 223
- - tratamento, 228
- etiologia, 222
- Cervicalgia, 69
- Cetose e coma diabético, 158
- Cicatrização, dificuldade de, 148
- Ciclo
- cardíaco, 165
- circadiano, 105
- de Krebs, 152
- endometrial, 188
- mensal ou menstrual, 187
- ovariano, 187
- Ciclo sono-vigília, 213-221
- eletroencefalograma, 215
- fenômeno da atenção, 215
- formação reticular, 213
- neuroquímica do, 218
- sistema reticular ativador ascendente, 213
- sono, 216
- - e suas fases, 216
- - - profundo ou paradoxal, 217
- - - superficial, 216
- - memória e condicionamento, 219
- - transtornos do, 219
- substâncias que agem sobre o, 218
- Cíngulo, 34
- fascículos do, 38
- giro do, 34, 47, 231
- Circuito(s)
- de habituação e facilitação pré-sináptica, 244
- de Papez, 230
- límbico-acumbens-pálido-córtex anterior, 236
- neuronais, 29-32
- - básicos, 29
- - - convergentes, 30
- - - de controle pré-sináptico, 32
- - - de descargas repetitivas, 31
- - - divergentes, 29
- reverberativo de Gastaut, 223
- rítmico recrutante, 223
- Circulação, 168
- coronariana, 161, 168
- porta-hepática, 168
- porta-hipofisária, 168
- pulmonar, 161, 167
- sangüínea, 167
- sistêmica, 161
- Cirurgia
- amígdalo-hipocampectomia temporal, 228
- da epilepsia, 228
- Claustro, 38
- Clitóris, 184
- Clitoromegalia, 148
- Clônus, 86
- Cloreto, regulação renal do, e bicarbonato, 179
- Coagulação do sangue, 138
- Cobre, depósitos e impregnação de, 89
- Cóclea, 53, 90
- Codeína, 68
- Colecalciferol, 139
- Colecistoquinina, 208
- Colédoco, 203
- Colesterol, 114, 208
- elevado, 135
- Colesterolemia, 134
- Cólicas abdominais, 68
- Colinérgicos, 23
- Colite ulcerativa, 125, 210
- Colo, 197, 201
- movimentos do, 205
- Cólon irritável, síndrome do, 210
- Coloração tecidual, técnicas de, 43
- Colunas renais, 176
- Coma diabético, 158
- Comissura, 38
- do fórnice, 38
- habenular, 41
- Comissurotomia, 44
- Complexo(s), 34
- amigdalóide, 39
- QRS, 167
- receptor-hormônio, 116
- septal, 34
- troponina-tropomiosina, 75
- ventrobasal, 66
- Comportamento emocional, neuroquímica do, 240
- Concentração plasmática do cortisol, 144
- Condrócitos, 121
- Condução cardíaca, sistema de, 163
- Conduto auditivo, 53
- Conexões límbicas, 237
- Confusão mental, 225
- Conjuntivite, 69
- Consciência, perda da, 224
- Constipação intestinal, 135, 210
- Contração, 69
- cardíaca e acoplamento eletromecânico, 166
- da pupila, 102
- dos esfíncteres, 103
- muscular, 69, 76, 137
- - mecanismo da, 74
- - - básico, 74
- - - sequência de eventos celulares envolvidos no, 75
- ventricular, força de, 103
- Controle
- hipotálamo-hipofisário através do liquor, 120
- motor, 83
- - córtex e medula, 80-86
- - sistema extrapiramidal, 87-95
- - - e cerebelo, 92
- - - gânglios da base e as síndromes piramidais, 87
- - - vestibular, 90
- Coordenação motora, 94, 225
- Cor pulmonale*, 166
- Coração, 161
- acoplamento eletromecânico do, 166
- comunicação das cavidades do, 162
- esqueleto fibroso do, 162
- localização do, no tórax, 162
- Cordas papilares, 163
- Cordotomia lateral, 67
- Coréia, 39
- de Huntington, 89
- Córnea, 55
- Corno de Ammon, 37
- esclerose no, 222
- Coroa dentária, 198
- Corpo(s)
- albicante, 188
- amigdalóide, 39, 233
- caloso, 33
- cetônicos, 152
- estriado, 38
- lentiforme, 39
- lúteo, 186
- mamilar, 39, 231
- pineal, 40
- Corpúsculo(s)
- de Meissner, 51, 56
- de Paccini, 51, 56, 76
- - transdução dos estímulos num, 57
- densos, 78
- Córtex
- afetomotor, 238
- afetorreceptor, 238
- associativo do lobo temporal, 47
- cerebelar, camadas do, 93
- cerebral, 41-47
- - citoarquitetura do, 43
- - estrutura e funções do, 41-47
- - - fronto-parietal, 44
- - - lateralização cerebral, 44
- - - neocórtex, 41
- - - occipital e do lobo insular, 47
- - - processamento de informação no, 43
- - - temporal e do límbico, 46
- da supra-renal, 254
- - hormônios do, 142
- - - androgênios, 144
- - - glicocorticóides, 142
- - - mineralocorticóides, 143
- - secreção do, anormalidades da, 146
- - - aldosteronismo, 148
- - - hipersecreção dos hormônios, 147
- - - hipossecreção dos hormônios, 146
- - - síndrome supra-renogenital, 148
- - zonas constituintes do, 142
- entorrinal, 47
- fronto-orbital, 46
- motor, 80
- - e o controle dos movimentos, 80
- - primário, 83
- neocerebelar, 93
- parieto-têmporo-occipital, 237
- pré-frontal, 237
- - lesão do, 232
- pré-piriforme, 36
- somestésico, 83
- - e as sensações, 60
- visual primário, 83
- Corticosteróides, 142
- Corticosterona, 142
- Cortisol, 118, 142
- concentração plasmática do, 144
- secreção do, controle da, 145
- Cortisona, 142
- Cowper, glândulas de, 192
- Creatina, fosfato de, 76
- Crescimento, 120
- corporal, insulina e, 154
- fator de, tipo insulina, 121
- hormônio do, 120
- - distúrbios hipofisários envolvendo o, 124
- - variação da taxa de secreção de, durante a vida humana, 121
- Cretinismo, 135
- Criptomnésia, 247
- Criptorquismo, 194

Crise(s)
 - de esquizofrenia, 228
 - epiléptica(s), 223
 - - amígdalos-hipocampus, 226
 - - generalizadas, 224
 - - - primárias, 226
 - - - secundárias, 224
 - - parciais ou focais, 224
 - - temporais, 224
 - - - laterais, 226
 - - têmporo-límbica, 224
 - histérica, 228
 Crohn, doença de, 125
 Cromossomos, 185
 Cúlmen, 92
 Cúpula ampular, 90
 Curvatura gástrica, 200
 Cushing, 147
 - doença de, 147
 - síndrome de, 147

D

Debilidade muscular, 135
 Decussação piramidal, 81
 Defecação, 205
 Déficits na memória visual de curto prazo, 47
 Deglutição, 203
 Delirium, 246
 - tremens, 228
 Dentes, 198
 Dentina, 198
 Dependência de drogas, 68
 Dermátomos, 61
 Derme, 56
 - papilar, 56
 - propriamente dita, 56
 Desdiadococinesia, 94
 Desenvolvimento folicular e ovulação, 184
 Desnutrição, 158
 Desoxicorticosterona, 143
 Dexametasona, 148
 Diabete(s), 126, 228
 - gestacional, 157
 - insipidus, 126
 - mellitus, 152, 156, 172, 228
 - - anormalidades clínicas do, 156
 - - cetose e coma diabético, 158
 - - fisiopatologia do, 156
 - - tipos de, e suas características, 157
 - neuro-hipofisário, 126
 - supra-renalêmico, 147
 Diafragma, 161
 Diarréia(s), 136, 210
 - psicogênica, 210
 Diástole, 165
 Diencéfalo, 39
 - centros límbicos do, 236
 - epitálamo, 40
 - face medial do, 105
 - hipotálamo, 40
 - subtálamo, 41
 - tálamo, 40
 - vista medial do, 39
 Difenildantofina, 228
 Difosfato de hidrogênio, 180
 Digestão, 208
 - lenta, 135
 Diidrotestosterona, 194
 Dipeptidase, 206

Dipeptídios, 206
 Disco de Merkel, 51, 56
 Disfunção(ões), 94
 - cerebelares, terminologia dos sinais de, 94
 - hipofisária, 124
 - neurológica isquêmica, 228
 Dismetria, 94
 Dispositivo intra-uterino (v. DIU)
 Disreflexia autonômica, 86
 Dissonias, 219
 Distúrbio(s)
 - da função
 - - sexual masculina, 196
 - - tireoidiana, 135
 - - vestibular, 91
 - da hipófise, 124
 - - envolvendo a prolactina, 125
 - - envolvendo gonadotrofinas, 125
 - - envolvendo o(s) hormônio(s), 124
 - - - adrenocorticotrópico, 125
 - - - de crescimento, 124
 - - - tireoestimulantes, 125
 - - hipersecretores, 124
 - - hipossecretores, 124
 - da memória, 245
 - do humor, 86
 - do sistema digestório, comuns, 209
 - gastrointestinais, 136
 - mnésticos, 246
 - posturais, 88
 - psiquiátricos, 148
 Distúrbios do cérebro, 222
 - bioeletroquímico, 71
 - degenerativos, 222
 - elétricos, 222-229
 - - epilepsias, 224
 - - - classificação das crises epilépticas, 224
 - - - diagnóstico diferencial, 227
 - - - exames complementares, 227
 - - - fisiopatologia das, 223
 - - - tratamento, 228
 - - etiologia, 222
 DIU, 189
 DNase, 206
 Doença(s)
 - cardíaca(s), 174
 - - coronariana, 174
 - de Addison, 147
 - de Alzheimer, 130, 151
 - de Basedow, 136
 - de Crohn, 125
 - de Cushing, 147
 - de Fahr, 89
 - de Graves, 136
 - de Hallervorden-Spatz, 89
 - de Parkinson, 39, 89
 - de Wilson, 89
 - metabólica, 156
 - secreção de melatonina e, 130
 - tireoidiana e psiquismo, 136
 - vascular(es), 172
 - - histórico de, 228
 - - lesões por, 222
 Dopamina, 87, 218
 - β -hidroxilase, 24
 Dor(es), 62-71
 - aguda, 63
 - cefaléia, 69
 - - do tipo tensional, 70
 - - enxaqueca, 70
 - classificação da, 63

- - quanto à origem, 63
 - - quanto ao tempo de duração, 63
 - contínua, 66
 - controle da, 67
 - - lesões estereotáticas de centros cerebrais de, 67
 - - sistema central de, 67
 - crônica, 63
 - em pontada, 66
 - em queimação, 66
 - mecanismo da, 65
 - - de integração e modulação, 68
 - - geradores, 64
 - - por lesão tecidual, 65
 - por espasmo muscular, 66
 - por isquemia, 65
 - por lesão tecidual, 65
 - psicogênica, 68
 - receptores de, 63
 - referida, mecanismo medular responsável pela, 64
 - sensações de, 51
 - tegumentar, 63
 - - profunda, 63
 - - superficial, 63
 - via(s) da, 66, 215
 - - espino-talâmica, 215
 - visceral, 63
 Droga(s)
 - abuso de, 172, 222
 - antiepilépticas, 229
 - dependência de, 68
 - opióides, 68
 - sensibilidade à ação de, 20
 Ducto(s)
 - cístico, 203
 - coletor, 179
 - deferente, 192
 - ejaculatórios, 192
 - endolinfático, 91
 - espermático, 118
 - glandular, 107
 - hepáticos, 202
 - pancreático, 152, 203
 - - principal, 202
 Duodeno, 197, 200
 - localização do pâncreas e sua relação com o, 152

E

Ecmnésia, 247
 Edema, 65
 - generalizado de origem tireoidiana, 135
 Edinger-Westphal, núcleo de, 101
 Eixo(s), 110
 - hipotálamo-hipofisário, 110
 - hipotálamo-hipófise-adrenal, 129, 145
 - hipotálamo-hipófise-gonadal, 128
 - hipotálamo-hipófise-supra-renal e a idade, 151
 Ejaculação, 196
 Ejeção ventricular, taxa de, 165
 Eletrocardiograma, 167
 Eletroencefalograma, 215
 Emagrecimento, 136
 Embrioblasto, 186
 Encefalinas, 28, 67, 88
 Encefalite, 222
 Endocárdio, 162
 Endocitose, 142
 Endocrinologia, 111
 Endolinf, 53, 90

- Endomísio, 72
 Endoneuro, 17
 Endorfinas, 67
 Enteroquinase, 207
 Enxaqueca, 70
 Enzima(s), 154, 181
 - adenilciclase, 115, 155
 - ATPase, 75
 - desativadoras da noradrenalina, 25
 - glicoquinase, 154
 - glutamato descarboxilase, 27
 - glutaminase, 27
 - proteolítica, 193
 - secretadas pelo espermatozóide, 194
 - tipos de, 206
 - tireoperoxidase, 133
 - triptofano-hidroxilase, 26
 Epicárdio, 162
 Epiderme, 55
 Epidídimo, 191
 Epífise, 40
 Epilepsia(s), 223
 - cirurgia da, 228
 - classificação das crises epiléticas, 224
 - - generalizadas primárias, 226
 - - parciais ou focais, 224
 - - criptogênica, 223
 - de Brave, 223
 - diagnóstico diferencial, 227
 - do lobo temporal, 226
 - essencial ou idiopática, 223
 - exames complementares, 227
 - fisiopatogenia das, 223
 - Jacksoniana, 223
 - sintomática, 222
 - tratamento, 228
 Epimísio, 72
 Epinefrina, 148
 Epitálamo, 39
 - vista posterior do, 41
 Epitélio, 132
 - colunar, 200
 - folicular, 132
 - germinativo, 55
 - - produção de espermatozóide pelo, 194
 Equilíbrio, 11
 - ácido-básico, regulação renal do, 180
 - hídrico, manutenção do, 108
 - receptores relacionados com o, 53
 Equiosmolaridade, princípios da, 11
 Ereção, 195
 Eritropoetina, 112, 177
 Esclerose, 172
 - calcificada da média de Mönckerberg, 172, 173
 - no corno de Ammon, 222
 Escroto, 191
 Esfíncter(es), 77
 - cárdico, 200
 - contração dos, 103
 - de Oddi, 203
 - do piloro, 199
 - uretral, 177
 Esmalte dentário, 198
 Esmegma, 193
 Esôfago, 197, 199
 Espasmo(s), 66
 - infantis, 227
 - muscular, dor por, 66
 - vascular devido a tensão emocional ou estresse, 69
 Espasticidade plástica, 89
 Espermátides, 193
 Espermatócitos, 193
 Espermatogênese, 191, 193
 Espermatozônias, 191
 Espermatozóide, 193
 - enzimas secretadas pelo, 194
 - morfologia do, 193
 - número insuficiente de, 194
 - produção de, pelo epitélio germinativo, 194
 Espermioogênese, 193
 Esplênio, 39
 Esqueleto fibroso do coração, 162
 Esquizofrenia, crise de, 228
 Estado(s)
 - ansioso, fisiologia do, 248-251
 - - ansiolíticos, 250
 - - mecanismo da ansiedade, 250
 - - sinais e sintomas típicos, 248
 - - tipos de ansiedade, 248
 - de estresse, 144, 252-256
 - - formação reticular e estresse, 253
 - - funções psíquicas no, 254
 - - hipotálamo e, 253
 - - respostas da supra-renal, 254
 - - sistema nervoso autônomo e estresse, 253
 - de mal epilético, 222, 227
 - de relaxamento psicofísico, 216
 - de sede, 108
 - psíquico complexo, 248
 Estereognosia, 61
 Esterilidade e métodos anticoncepcionais, 189
 Estimulação, 190
 - auditiva, 217
 - sexual, respostas genitais à, 190, 195
 - vaginal, 229
 Estímulos, 64
 - auditivos, 82
 - neuronais, 195
 - nociceptivos, 64
 - táteis de pressão e vibração, 56
 - transdução dos, 56
 - - num corpúsculo de Paccini, 57
 - visuais, 82
 Estiramento muscular, reflexo de, 84
 Estômago, 199
 - morfologia interna do, 200
 - movimentos do, 204
 Estresse, 69
 - e suas implicações, 255
 - estados de, 144, 252-256
 - - formação reticular e, 253
 - - funções psíquicas no, 254
 - - hipotálamo e, 253
 - - respostas da supra-renal, 254
 - - sistema nervoso autônomo e, 253
 - tipos de, 252
 Estria(s), 35, 236
 - medular, 41, 231, 236
 - olfatórias, 35, 231
 - terminal, 106
 Estrogênio, 118, 140, 186
 Etossuximida, 229
 Eustáquio, trompa de, 53
 Excitação psíquica e somática, 248
 Exercício, regulação autonômica visceral durante o, 103
 Exoftalmia, 136
 Exteroceptores, 52
 Extremidades, tremores das, 136
 F
 Facilitação pré-sináptica, 244
 Fadiga, 21
 - propensão à, 136
 - sináptica, 21
 Fagocitose, 108
 Fahr, doença de, 89
 Faixa diagonal de Broca, 37
 Fala escandida, 94
 Falópio, trompas de, 183
 Faringe, 199
 Fascículo(s)
 - do cíngulo, 38
 - interfascicular, 58
 - mamilo-tegmentar, 106
 - musculares, 72
 - unciforme, 38
 Fastígio, núcleo do, 93
 Fator(es)
 - de crescimento tipo insulina, 121
 - inibidor de maturação do oócito, 185
 Fecundação, 185, 189
 Feedback, 24, 186
 - mecanismo de, 137, 186
 - negativo, 24, 122
 - positivo, 24
 - sensorial, 87, 238
 Feixe
 - de His, 164
 - intrafusal, 77
 - mamilo-talâmico, 231
 - prosencéfalo, 106
 - túbero-hipofisário, 110
 Fenda(s), 19
 - palpebral, aumento da, 136
 - sináptica, 19
 Fenitoína, 228
 Fenobarbital, 228
 Fenólicos, 113
 Fenômeno
 - da atenção, 215
 - de rechaço, 94
 Feocromocitoma, 150, 172
 Ferro, depósitos e impregnação de, 89
 Fertilidade masculina, 194
 Fibra(s)
 - aferentes viscerais e reticulares, 106
 - amígdalo-hipotalâmicas, 106
 - autônomas, comprimento relativo das, 102
 - colágenas, 138
 - corticais aferentes e eferentes, 37
 - córtico-hipotalâmicas, 106
 - cutâneas, 64
 - de projeção, 37
 - de Purkinje, 166
 - GABAérgicas, 88
 - hipocampo-hipotalâmicas, 106
 - inter-hemisféricas, 37
 - intrafusais, 83
 - intra-hemisféricas, 37
 - motoras, 77
 - muscular(es), 72
 - - esquelética, estrutura da, 73
 - nervosas, 37, 43
 - - classificação das, 17
 - ópticas, 54
 - pálido-hipotalâmicas, 106
 - pós-ganglionar, 100
 - pré-ganglionar, 100
 - retino-hipotalâmicas, 106, 129

- sensoriais, 77
 - simpáticas colinérgicas, 107
 - somáticas, 101
 - tálamo-hipotalâmicas, 106
 - viscerais, 64, 101, 106
 - Fibromialgia, 125
 - Fígado, 134
 - porta do, 202
 - Filtração glomerular, 178
 - Fimose, 193
 - Fisiologia
 - cardiopulmonar, 102
 - cardiovascular, elementos da, 161-174
 - - anatomia do sistema circulatório, 161
 - - ciclo cardíaco, 165
 - - circulação sanguínea, 167
 - - contração cardíaca e acoplamento eletromecânico, 166
 - - distúrbios cardiovasculares, 172
 - - regulação da pressão arterial, 169
 - da dor, 62-71
 - - cefaléia, 69
 - - classificação, 63
 - - por espasmo muscular, 66
 - - por isquemia, 65
 - - por lesão tecidual, 65
 - - psicogênica, 68
 - - receptores de dor, 63
 - - sistema de controle da dor, 67
 - - vias da dor, 66
 - do estado ansioso, 248-251
 - do sistema digestório, 197-210
 - - anatomia, 197
 - - digestão, 208
 - - movimentos digestórios, 203
 - - secreções digestivas, 205
 - do sistema límbico, 237
 - do sistema urinário, 175-181
 - - néfron, 177
 - - órgãos urinários, 175
 - endócrina, 111
 - genital feminina, 182-196
 - - desenvolvimento folicular e ovulação, 184
 - - determinação do sexo e formação da genitália, 182
 - - genitália externa, 184
 - - órgãos internos, 182
 - - períodos fecundos, esterilidade e métodos anticoncepcionais, 189
 - - regulação hormonal das funções sexuais femininas, 186
 - - respostas genitais à estimulação sexual, 190
 - - vida reprodutiva e menopausa, 190
 - genital masculina, 191-196
 - - anatomia funcional dos órgãos sexuais, 191
 - - da resposta sexual, 195
 - - espermatogênese, 193
 - - testosterona, 194
 - hipofisária, 117-126
 - - anatomia, 117
 - - distúrbios hipofisários, 124
 - - hormônios, 118
 - - - da adeno-hipófise, 119
 - - - da neuro-hipófise, 118
 - - regulação da hipófise pelo hipotálamo, 123
 - - síndromes neuro-hipofisárias, 126
 - muscular, 72-79
 - - características dos músculos, 76
 - - - esqueléticos, 76
 - - - lisos, 77
 - - estrutura da fibra muscular esquelética, 73
 - - mecanismo básico da contração muscular, 74
 - - proprioceptores, 76
 - - tipos de músculo, 72
 - Fissura cerebral, 33
 - Flacidez peniana, 195
 - Flatulência, 210
 - Flóculo, 92
 - Fluxo sanguíneo, mecanismos de controle do, 168
 - Focos epilépticos, 216, 223
 - Folheto intergeniculado, 128
 - Folículo(s), 56
 - ovarianos, 183, 188
 - pilosos, 56
 - tireoidiano, 132
 - Fome, centro da, 108
 - Fonofobia, 70
 - Forames interventriculares, 33, 39, 40
 - Forel, campos de, 41
 - Formação
 - hipocampal, 37
 - reticular, 214
 - - e estresse, 253
 - - mesencefálica, 214
 - - talâmica, 214
 - Fórnice, 237
 - comissura do, 38
 - Fosfatase alcalina, 139
 - Fosfato, 76, 192
 - de creatina, 76
 - metabolismo do, 139
 - Fosfocreatina, 76
 - Fosfolipase C, 28
 - Fosfolipídio, estrutura básica de um, 4
 - Fotofobia, 70
 - Frequência cardíaca, 103
 - Frio, 56
 - intolerância ao, 135
 - receptores de, 56
 - sensações de, 51
 - Frutose, 192, 206
 - Função(ões)
 - hepáticas, secreções das, 208
 - sexuais femininas, 186
 - - regulação hormonal das, 186
 - - - ciclo mensal ou ciclo menstrual, 187
 - - - hormônios gonadotróficos, 186
 - - - hormônios ovarianos, 186
 - - - pós-fecundação, 189
 - sexual masculina, distúrbios da, 196
 - tireoidiana, 134
 - - distúrbios da, 135
 - vestibular, distúrbios da, 91
 - Fusos musculares, 77
- ## G
- GABA, 22, 27, 88, 91, 223
 - GABAérgicas(os)
 - fibras, 88
 - neurônios, 27, 235
 - Gabapentina, 229
 - Galactorréia, 125
 - Galactose, 206
 - Gametas, 184
 - Gametogênese, 118
 - Gânglio(s)
 - celíacos, 101, 201
 - ciliar, 101
 - da base, 87
 - - e as síndromes piramidais, 87
 - - funções dos, 88
 - - lesões dos, sintomas e síndromes típicas de, 88
 - esfenopalatino, 101
 - espinhal, 59
 - mesentérico inferior e superior, 100
 - ótico, 101
 - sensitivo, 64
 - simpático, 101
 - - cervical, 129
 - - submandibular, 101
 - - viscerais, 99
 - - localização dos, 101
 - Gastaut, circuito reverberativo de, 223
 - Gastrina, 200, 203, 207
 - Genes, 114
 - mecanismos de ação hormonal por ativação de, 115
 - Gênese da atenção, 214
 - Genitália, 182
 - determinação do sexo e formação da, 182
 - feminina externa, 184
 - Gigantismo hipofisário, 124
 - Giro(s)
 - dentado, 37
 - do cíngulo, 34, 47, 231
 - fasciolar, 231
 - frontais, 34
 - - superior e médio, 45
 - lingual, 36, 231
 - occipital-parietal, 35
 - occipital-temporal, 35
 - orbitais, 35
 - parahipocampal, 36, 47, 231
 - paraterminal, 37
 - pós-central, 46, 59
 - pré-central, 34, 44, 80
 - subcaloso, 47, 231
 - supracaloso, 37
 - supramarginal, 36
 - - e angular, 46
 - temporal, 46
 - Glândula(s)
 - bulbouretrais ou de Cowper, 191
 - cardíacas, 200
 - da boca, 101
 - de Bartholin, 184
 - de Brünner, 201
 - do trato gastrointestinal, 112
 - duodenais, 201
 - e hormônios, 111-116
 - - endócrinas, 112
 - - mecanismo(s) de ação hormonal, 114
 - - - iniciado em receptores membranares, 114
 - - - por ativação de genes, 115
 - - natureza química dos hormônios, 113
 - endócrinas, 111, 158
 - - distribuição das, mais importantes no corpo humano, 112
 - exócrina, 111
 - gástricas, 200
 - hipófise e suas divisões, 117
 - intestinais, 201
 - lacrimais, 100
 - mamárias, 118
 - mucosas, 197
 - nasais, 100
 - paratireóides, 136
 - parótidas, 101
 - pilóricas, 200
 - pineal, 127-130
 - - anatomia da, 127
 - - - melatonina, 129

- - - sistema temporizador do hipotálamo e a pineal, 128
 - pluricelulares, 111
 - renais, 112
 - salivares, 100, 197
 - seminais, 192
 - sublinguais, 198
 - submandibulares, 101, 198
 - sudorípara, 107
 - supra-renais, 141-151
 - - anormalidades da secreção do córtex da supra-renal, 146
 - - - aldosteronismo, 148
 - - - hipersecreção dos hormônios, 147
 - - - hipossecreção dos hormônios, 146
 - - - síndrome supra-renogenital, 148
 - - anormalidades e distúrbios psiquiátricos, 150
 - - características dos hormônios da medula da supra-renal, 148
 - - - anormalidades da função da supra-renal, 150
 - - - efeitos das catecolaminas, 149
 - - - receptores adrenérgicos, 149
 - - - regulação da função medular, 149
 - - eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e a idade, 151
 - - hormônios do córtex da supra-renal, 142
 - - - androgênios, 144
 - - - glicocorticóides, 142
 - - - mineralocorticóides, 143
 - - localização das, sobre os pólos renais, 141
 - - morfologia da, 141
 - - regulação da função da supra-renal, 144
 - - - da secreção de aldosterona, 145
 - - - da secreção de androgênios, 146
 - - - dos glicocorticóides, 144
 - tireóide, 122, 131
 - - e suas relações com a laringe e com a traquéia, 131
 - - vista microscópica da, 132
 - Glaucoma agudo, 69
 - Glicemia, 108, 134
 - regulação da, pelo pâncreas, 155
 - Glicerol, 4, 206
 - Glicina, 22, 27, 91
 - Glicocálix, 6
 - Glicocorticóides, 123, 140, 142, 254
 - regulação dos, 144
 - Glicogênio, 152
 - sintetase, 154
 - Glicogenólise, 155
 - Gliconeogênese, 152, 155
 - hepática, 134
 - Glicoproteína, 113
 - Glicoquinase, 154
 - Glicorreceptores, 108
 - Glicose, 206
 - difusão facilitada da, 154
 - efeito sobre, 154
 - - armazenamento de, nos tecidos, 154
 - - transporte e a utilização da, 154
 - taxas de, 152
 - Globo pálido, 38, 87, 105
 - Glomérulo, 176
 - Glossofaríngeo, nervo, 60, 206
 - neuralgia do, 69
 - Glucagon, 153, 155
 - mecanismos básicos da função do, 155
 - Glutamato, 22, 27, 88, 91, 223
 - descarboxilase, 27
 - Golgi, 51
 - células de, 93
 - órgãos tendinosos de, 51, 77
 - Gonadotrofina, 125
 - coriônica β , 189
 - distúrbios hipofisários envolvendo, 125
 - Gordura(s), 122
 - insulina e metabolismo dos carboidratos e das, 154
 - metabolismo das, 122, 142
 - quimo rico em, 205
 - Graaf, folículo ovariano de, 188
 - Gradiente eletroquímico zero, princípio do, 12
 - Grafoestesia, 61
 - Graves, doença de, 136
 - Gravidez, 187
 - Gustação, 54
- ## H
- Habênula, 39
 - Hallervorden-Spatz, doença de, 89
 - Hashimoto, tireoidite de, 135
 - Hematoma subdural, 69
 - Hemibalismo, 89
 - Hemisfério cerebral, 33
 - lesões do, 47
 - vista lateral do, 34
 - vista medial do, 35
 - Henle, alça de, 178
 - Hepatócitos, 202
 - Hermafroditismo, 148
 - Heroína, 68
 - Hialuronidase, 193
 - Hidrocortisona, 142
 - Hidrogênio, 180
 - difosfato de, 180
 - monofosfato de, 180
 - Hidrólise de tireoglobulina, 133
 - 18-Hidroxi-DOC, 143
 - 5-Hidroxitriptofano-decarboxilase, 26
 - Hímen, 184
 - Hiperalgisia, 63
 - primária, 65
 - secundária, 65
 - Hipercarotenemia, 135
 - Hipercortisolismo, 125
 - Hiperdipsia, 248
 - Hiperexcitabilidade nervosa, 136
 - Hipermnésia, 246
 - Hiperoralidade, 238
 - Hiperparatireoidismo, 140
 - Hiperpirexia, 108
 - Hiperpituitarismo, 124
 - Hiperprolactinemia fisiológica, 125
 - Hipersecreção dos hormônios, 147
 - Hipersexualidade, 238
 - Hipersonia primária, 220
 - Hipertensão, 172
 - arterial, 172
 - - diastólica, 172
 - - essencial ou primária, 172
 - - história familiar, 172
 - - secundária, 172
 - - sistólica, 172
 - intracraniana benigna, 69
 - Hipertireoidismo, 135
 - Hipocampo, 37, 232
 - Hipocinesia, 88
 - Hipoderme, 56
 - Hipofagia, 248
 - Hipófise, 112, 145
 - anatomia da, 117
 - anterior, 117
 - distúrbios da, 124
 - - hipersecretores, 124
 - - hipossecretores, 124
 - infundíbulo da, 117
 - posterior, 117
 - regulação da, pelo hipotálamo, 123
 - Hipoglicemia, 69
 - Hipomnésia, 246
 - Hipoparatireoidismo, 140
 - Hipopituitarismo, 124
 - Hipossecreção dos hormônios, 146
 - Hipotálamo, 28, 39, 104-110, 113, 145, 253
 - anatomia do, 104
 - anterior, 105
 - funções do, 106
 - - controle, 109
 - - - da adeno-hipófise, 110
 - - - da neuro-hipófise, 109
 - - - do sistema nervoso autônomo, 109
 - - - endócrino, 109
 - - expressão emocional, 109
 - - influência sobre o sono, 109
 - - manutenção do equilíbrio hídrico, 108
 - - regulação, 107
 - - - da ingestão de alimentos, 108
 - - - da temperatura, 107
 - lateral, 105
 - medial, 105
 - posterior, 105
 - principais conexões do, 105
 - regiões do, 109
 - regulação da hipófise pelo, 123
 - sistema temporizador do, e a pineal, 128
 - Hipotermia, 108
 - Hipotireoidismo, 135
 - Hipotonia, 94
 - Hipovolemia, 146
 - Hipoxia, efeito da, 20
 - Hipsarritmia, 227
 - Hirsutismo, 125
 - His, feixe de, 164
 - Histamina, 22, 26, 91
 - Homeostasia, 104, 253
 - Homúnculo de Penfield, 44, 60, 61
 - somestésico, 46
 - Hormônio(s), 111, 143, 150
 - adrenocorticotrófico, 122
 - antidiurético, 108, 118, 171
 - - funções do, 119
 - autócrinos, 111
 - da adeno-hipófise, 119
 - - funções dos, 120
 - da medula da supra-renal, características dos, 148
 - - anormalidades da função da supra-renal, 150
 - - efeitos das catecolaminas, 149
 - - receptores adrenérgicos, 149
 - - regulação da função medular, 149
 - da neuro-hipófise, 118
 - derivados de aminoácidos, 113
 - do córtex da supra-renal, 142
 - - androgênios, 144
 - - glicocorticóides, 142
 - - mineralocorticóides, 143
 - do crescimento, 120
 - - distúrbios hipofisários envolvendo o, 124
 - - funções diretas e indiretas do, 121
 - - variação da taxa de secreção de, durante a vida humana, 121
 - e seus grupos químicos, 113
 - endócrinos, 111

- esteróides, 113
- - base dos, 114
- - mecanismo de ação dos, 115
- estimulantes, 217
- fenólicos, estrutura dos, 114
- foliculoestimulante, 186
- glândulas e, 111-116
- - endócrinas, 112
- - mecanismo(s) de ação hormonal, 114
- - - iniciado em receptores membranares, 114
- - - por ativação de genes, 115
- - natureza química, 113
- gonadotróficos, 123, 186, 193
- hipersecreção dos, 147
- hipofisários, efeitos dos diversos, sobre os tecidos e órgãos, 118
- hipossecreção dos, 146
- lipotrófico, 122
- luteinizante, 186
- melanotrófico, 122
- ovarianos, 186
- parácrinos, 111
- peptídicos, 113
- protéicos, mecanismo de ação dos, 115
- que controlam o metabolismo ósseo, 139
- sexuais, 240
- supra-renais, 240
- tireoestimulante, 122
- - distúrbios hipofisários envolvendo o, 125
- tireoidiano(s), 140, 240
- - biossíntese do, 132
- - foliculares, 132
- - liberação do, 133
- Humor, 86
- aquoso, 102
- distúrbio do, 86
- Huntington, coréia de, 89

I

Ictus, 224
 Íleo, 197, 201
 Ilhotas de Langerhans, 153
 Ilusão mnêmica, 246
 Implante hormonal, 190
 Impulso nervoso, bioeletrogênese e o, 10-17

- princípios que regem o equilíbrio da membrana, 10
- - bomba de sódio-potássio, 11
- - classificação das fibras nervosas, 17
- - da equiosmolaridade, 11
- - da neutralidade elétrica, 11
- - potencial de ação, 13
- - - características do, 15
- - registro do potencial de repouso, 11

Incisão radicular, 67
 Indúcio cinzento, 37, 231
 Infarto do miocárdio, 174
 Infecção(ões), 222

- predisposição a, 148
- viral, 69

Infertilidade, 125
 Infiltração mixedematosa, 135
 Infundíbulo, 40

- da hipófise, 117

Inibição pré-sináptica, 243
 Inibidores seletivos da recaptação da serotonina, 229
 Inquietação motora, 248
 Insônia primária, 219
 Insuficiência poliglandular, 147

Ínsula, 34
 Insulina, 153

- anormalidade da, 158
- controle da secreção da, 155
- e crescimento corporal, 154
- e metabolismo dos carboidratos e das gorduras, 154
- principais efeitos da, sobre o metabolismo orgânico, 154
- resistência congênita ou adquirida à, 158
- sensibilidade tecidual à, 129

Insulinopatias, 158
 Interneurônios, 83
 Intervalo Q-T, 167
 Intestino, 100

- delgado, 200
- - movimentos do, 205
- - secreções do, 208
- grosso, 100, 201
- - secreções do, 208

Intolerância ao frio, 135
 Iodização dos resíduos de tirosina da tireoglobulina, 133
 Iodo radioativo, 135
 Íons, 10

- cálcio, funções dos, 137
- distribuição de, através da membrana do neurônio, 10

Irritabilidade, 248
 Isocórtex, 41
 Isquemia, dor por, 65
 Istmo, 131

- do giro do cíngulo, 231
- hipocampal, marca-passo para o, 235

J

Jejum prolongado, 152
 Jejuno, 197, 201
 Jejunofleo, 201
 Junção

- gap, 18
- neuromuscular, 18
- temporooccipital, 47

K

Kainato, receptor de, 27
 Kernicterus, 89
 Klüver-Bucy, síndrome de, 238
 Korsakoff, síndrome de, 246
 Krause, 52

- bulbos de, 52, 56
- terminações de, 51

Krebs, ciclo de, 152

L

Labirintite, 91
 Labirinto, 53

- membranoso, 53, 90
- ósseo, 53

Lactação, 118
 Lactase, 206, 208
 Lactose, 206
 Lâmina medular, 39
 Laminação de Rexed, 58
 Lamotrigina, 229
 Langerhans, ilhotas de, 153
 Laringe, 100

- glândula tireóide e suas relações com a, e com a traquéia, 131

Laringofaringe, 199
 Lateralização cerebral, 44
 Lei de Starling, 168
 Leite, produção do, 122
 Lemnisco, 40

- trigeminal, 60

Lesão(ões)

- cerebrais decorrentes de traumatismos, 222
- do córtex pré-frontal, 232
- do hemisfério cerebral, 47
- dos gânglios da base, sintomas e síndromes típicas de, 88
- estereotáxicas de centros cerebrais de controle da dor, 67
- extrapiramidais, sintomas gerais das, 88
- medulares, 85
- - completas, 86
- - e as síndromes motoras, 85
- - incompletas, 86
- por doenças vasculares, 222
- tecidual, dor por, 65

Leydig, células de, 191
 Libido, perda da, 125
 Língua, 198
 Linguagem escrita, percepção da, 47
 Língua, lóbulos da, 92
 Lipase, 206

- gástrica, 207
- pancreática, 207

Lipídios, 4, 206
 Lipoproteínas, 173
 Lipossomas, 4
 Líquido(s)

- corporais, 180
- extracelular, 137
- folicular, 188
- intersticial, 10

Liquor, controle hipotálamo-hipofisário através do, 120
 Lobectomia, 228
 Lobo(s)

- flóculo-nodular, 92
- frontal, 34
- insular, 36, 47
- límbico, 35
- - de Broca, 230
- occipital, 36, 47
- parietal, 36
- temporal, 36
- - córtex associativo do, 47
- - epilepsia do, 226

Lóbulo(s), 92

- da língua, 92
- paracentral, 34

Locus ceruleus, 71, 218, 236
 Logorréia, 248
 Loucura mixedematosa, 136
 Lubrificação vaginal, diminuição da, 125
 Lúmen tubular, 181

M

MacLean, teoria de, 238
 Macropsia, 225
 Mácula densa, 177
 Magnésio, regulação renal da concentração de cálcio e, 179
 Mal

- de Parkinson, 89 (*v.tb.* Doença de Parkinson)

- epiléptico, estado de, 222, 227
- Maltase, 206, 208
- Maltose, 206
- Mapa de Brodmann, 42
- Mapeamento cerebral, 216
- Marca-passo, 163
- arritmia cardíaca e, 174
- para o istmo hipocampal, 235
- Massa corporal, aumento da, 121
- Mastigação, 203
- Matriz óssea, 138
- Mecanismo(s), 137
- de *feedback*, 137, 186
- renina-angiotensina-aldosterona, 146, 171
- Mecanorreceptores, 52, 54, 56
- Mediador(es), 27
- hormonal intracelular, 115
- ou moduladores sinápticos, 27
- Medula, 28, 59, 84, 149, 254
- ação dos tratos extrapiramidais sobre a, 85
- cervical, 84
- da supra-renal, 141, 254
- - hormônios da, características dos, 148
- - - anormalidades da função da supra-renal, 150
- - - efeitos das catecolaminas, 149
- - - receptores adrenérgicos, 149
- - - regulação da função medular, 149
- espinhal, 28
- - secção transversal da, 58
- lombar, 84
- renal, 176
- sacral, núcleos da, 100
- torácica, 100
- via do sistema dorsal da, 59
- Meissner, corpúsculo de, 51, 56
- Melanócitos, 118
- ativação dos, 122
- Melatonina, 128
- secreção de, e doenças, 130
- Membrana(s)
- apical, 111
- basal, 111
- biológica, 3-9
- - breve histórico, 3
- - lipídios da, 4
- - proteínas da, 5
- - transporte através da, 7
- celular(es), 137
- - estrutura da, 6
- equilíbrio da, princípios que regem o, 10
- - bomba de sódio-potássio, 11
- - classificação das fibras nervosas, 17
- - da equiosmolaridade, 11
- - da neutralidade elétrica, 11
- - potencial de ação, 13
- - - características do, 15
- - registro do potencial de repouso, 11
- otolítica, 91
- pós-sináptica, 19, 244
- pré-sináptica, 18, 244
- Memória, 219, 241-247
- áreas cerebrais envolvidas no processo de, 245
- distúrbios da, 245
- e aprendizado, 247
- e o sono, 245
- fases fisiológicas da, 242
- mecanismos da, 243
- primária ou de curto prazo, 47, 242
- - perda da, 47
- secundária ou de longo prazo, 243
- sensorial ou imediata, 242

- Meningeomas supra-selares, 108
- Meningite, 222
- Menopausa, vida reprodutiva e, 190
- Meperidina, 68
- Merkel, disco de, 51, 56
- Meromiosina, 74
- Mesencéfalo
- aqueduto do, 33
- tegmento ventral do, 236
- Metabolismo, 137
- das gorduras, 122, 142
- do cálcio, 137
- - e a formação do osso, 138
- - paratireóides e o, 136
- do fosfato, 139
- dos carboidratos, 142
- - e das gorduras, insulina e, 154
- ósseo, hormônios que controlam o, 139
- Metabólitos, 208
- Metadona, 68
- Metatálamo, 40
- Métodos anticoncepcionais, 189
- Meynert, núcleo basal de, 234
- Micção, 102
- Micelas, 4
- Micropsia, 225
- Midríase, 102
- Mielina, 16
- Mielotomia comissural, 67
- Miessner, plexo de, 197
- Minerais, depósitos e impregnação de, 89
- Mineralização dos ossos, 138
- Mineralocorticóides, 143, 254
- Miocárdio, 162
- infarto do, 174
- Mioedemas, 135
- Miofibrilas, 73
- Miose, 102
- Miosina, 73
- moléculas de, 74
- quinase, 79
- Moduladores sinápticos, 27
- Moléculas, 6
- de miosina, 74
- do RNA mensageiro, 116
- lipídicas, 6
- Mönckerberg, esclerose calcificada da média de, 172, 173
- Monoamina oxidase, 25
- Monofosfato de hidrogênio, 180
- Morfina, 68
- Mórula, 186
- Motoneurônios, 83
- Motricidade voluntária, 38
- Movimento(s)
- ciliares, 90
- controle dos, de precisão e da fala, 82
- córtex motor e o controle dos, 80
- digestórios, 203
- - deglutição, 203
- - especiais gastrintestinais, 205
- - mastigação, 203
- - peristáltico e de mistura, 204
- oculares, 217
- - rápidos, 217
- - rotatórios, 217
- peristálticos, 204
- - fracos, 204
- Muco gástrico, 206
- Músculo(s)
- cardíaco, contração do, 165

- ciliar, 101
- de múltiplas unidades, 78
- eretores dos pêlos, 100
- esqueléticos, 76
- estriado(s), 72
- - cardíaco, 72
- - esqueléticos, 72
- extrínsecos, 101
- intrínsecos do olho, 101
- liso(s), 73, 77
- - classificação, 78
- - diferenças entre os, e esqueléticos, 79
- - inervação e mecanismo de contração, 78
- - unitário, 78
- papilares, 162
- reto, 101
- tipos de, 72

N

- Naloxona, 68
- Nanismo, 125
- Narcolepsia, 219
- Nasofaringe, 197, 199
- Náuseas e vômitos, 209
- Néfron, 176
- anatomia básica do, 177
- esquema representativo do, 176
- funções do, e formação da urina, 177
- - filtração glomerular, 178
- - reabsorção tubular, 178
- - regulação renal, 180
- - - da concentração de cálcio e magnésio, 179
- - - das concentrações de Na^+ e K^+ , 179
- - - do cloreto e bicarbonato, 179
- - - do equilíbrio ácido-básico, 180
- - secreção tubular, 179
- Neocerebelo, 92
- Neocórtex, 41
- citoarquitetura e organização laminar do, 42
- Neopálio, 41
- Neoplasia endócrina múltipla, 150
- Nervo(s)
- bloqueios dos, 67
- cranianos, 101
- eretores, 195
- espinhal, 100
- esplâncnico, 100
- - torácicos, 201
- facial, 60, 101, 206
- glossofaríngeo, 60, 101, 206
- oculomotor, 101
- pudendo, 195
- trigêmeo, 60 (*v.tb.* Trigêmeo)
- - neuralgia do, 69
- - ramos oftálmico e maxilar do, 69
- vago, 60, 101, 201
- Nervosismo, 136
- Neuralgia, 69
- do glossofaríngeo, 69
- do trigêmeo, 69
- Neurectomias, 67
- Neuro-hipófise, 113, 117
- controle da, 109, 123
- hormônios da, 118
- Neuromodulador sináptico, 22
- Neurônio(s), 21, 235
- corticais, 42
- distribuição de íons através da membrana do, 10
- GABAérgicos septais, 235
- magnocelulares, 213

- parvocelulares, 213
- pós-ganglionar, 99
- pós-sinápticos, 21
- pré-ganglionar, 99
- processamento de informações em um, 21
- Neuroparasitoses, 222
- Neuropeptídeo(s), 71
 - Y, 28
- Neuroquímica, 18, 240
 - do ciclo sono-vigília, 218
 - do comportamento emocional, 240
 - do sistema, 87
 - - extrapiramidal, 87
 - - vestibular, 91
- Neurotransmissor(es), 18, 145, 240
 - e seus receptores, 22
 - - acetilcolina, 23
 - - aminoácidos, 27
 - - catecolaminas, 24
 - - GABA, 27
 - - histamina, 26
 - - serotonina, 26
 - monoamínicos, 22
- Neutralidade elétrica, princípio da, 11
- Nicotina, 23
- Nidação, 185
- Nissl, técnica de coloração de, 43
- Nistagmo rotatório, 91
- Nitritos, 69
- Nitrogênio não-protéico, 192
- NMDA, receptores, 27
- N-metil-D-aspartato (v. NMDA)
- Nó
 - atrioventricular, 163
 - sinusal ou sinoatrial, 163
- Nocirreceptores, 53
- Nodos de Ranvier, 16
- Nódulos, 16
- Nonapeptídeo, 113
- Noradrenalina, 22, 78, 102, 148, 171, 218
 - enzimas desativadoras da, 25
- Norepinefrina, 148
- Núcleo(s)
 - abducente, 90
 - amigdalóide, 231
 - caudado, 39, 87
 - cerebelares, 93
 - cuneiforme, 59
 - - acessório, 92
 - da base do telencéfalo, 33, 38
 - da medula sacral, 100
 - da rafe, 67
 - - magnos, 67
 - - mediana, 218
 - de Edinger-Westphal, 101
 - de Meynert, 234
 - denteado, 93
 - do fastígio, 93
 - do tálamo, principais, 214
 - do trigêmeo, substância gelatinosa do, 67
 - do tronco encefálico, 100
 - emboliforme, 93
 - globoso, 93
 - grácil, 59
 - habenular, 231, 236
 - hipotalâmicos, 105, 236
 - intralaminares, 69, 214
 - - do tálamo, 66
 - mamilares, 237
 - oculomotor, 90
 - paraventriculares, 105, 118, 129

- periventriculares, 214
- reticulares, 214
- septais, 231, 235
 - - medial e lateral, 104
- serotoninérgicos, 71
- subtalâmico, 41, 87
- supra-óticos, 105, 118
- supraquiasmático, 105, 128
- troclear, 90
- ventromedial, 108
- vestibulares, localização e relações dos, 90
- Nucleus acumbens*, 235

O

- Obesidade, 125, 172
- Obstrução da artéria renal, 172
- Oddi, esfíncter de, 203
- Olfato, 54
- Olho, 100
 - controle motor intrínseco do, 102
 - músculos intrínsecos do, 101
- Oligodendrócito, 16
- Oligomenorréia, 125
- Oligopeptídeos, 206
- Onda(s)
 - alfa, 215
 - beta, 215
 - delta, 215
 - K, 217
 - P, 167
 - T, 167
 - teta, 215
 - U, 167
- Oócito(s), 184
 - fator inibidor de maturação do, 185
 - maduro, 185
 - primários, 184
 - secundário, 185
- Oogênese, 184
- Oogônia, 184
- Opiáceos naturais, 68
- Ópio, uso do, 68
- Opióide(s), 28
 - receptores de, 67
 - sintéticos, 68
 - uso sistêmico do, 68
- Orelha interna, estruturas receptoras da, 53
- Órgão(s)
 - efeitos dos diversos hormônios hipofisários sobre os tecidos e, 118
 - genitais, 100
 - - femininos, internos, 182
 - - - ovário, 182
 - - - tubas uterinas, 183
 - - - útero, 183
 - - - vagina, 184
 - otolíticos, 90
 - retroperitoneais, 175
 - sexuais masculinos, anatomia funcional dos, 191
 - tendinoso de Golgi, 51, 77
 - urinários, 175
 - - bexiga, 177
 - - rim, 175
 - - ureter, 176
 - - uretra, 177
- Órgãos-alvo, 111
- Orgasmo, 196
- Orofaringe, 197, 199
- Oscilador neural, 128
- Osciloscópio, potencial de ação na tela do, 15

- Osso(s), 138
 - longos, 122
- metabolismo do cálcio e a formação do, 138
- mineralização dos, 138
- Osteoblastos, 138
- Osteócitos, 138
- Osteoclastos, 138
- Osteoporose, 125, 140
- Óstio(s), 199
 - atrioventriculares, 162
 - cardíaco, 199
 - da uretra, 191
 - da vagina, 184
 - pilórico, 199
 - ventriculoaórtico, 162
 - ventriculopulmonar, 162
- Otocônias, 91
- Otolitos, 91
- Ovário(s), 112, 182
 - e o desenvolvimento dos folículos, 183
- Ovulação, 185
- Oxycarbazepina, 229
- Óxido nítrico, 28
- Oxitocina, 118
 - funções da, 118

P

- Paccini, corpúsculo de, 51, 56, 76
 - transdução dos estímulos num, 57
- Paladar, sensação do, 54
- Palato, 198
 - duro, 198
 - mole, 198
- Paleocerebelo, 92
- Paleopálio, 41
- Palestesia, 61
- Palidez, 135
- Pálpebras, retração das, 136
- Pâncreas, 112, 197, 202
 - anatomia microscópica do, 153
 - endócrino, 152-158
 - - diabetes mellitus, 156
 - - - anormalidades clínicas do, 156
 - - - cetose e coma diabético, 158
 - - - fisiopatologia do, 156
 - - - tipos de, e suas características, 157
 - - glucagon, 155
 - - insulina, 153
 - - - controle da secreção da, 155
 - - - e crescimento corporal, 154
 - - - e metabolismo dos carboidratos e das gorduras, 154
 - - regulação da glicemia pelo, 155
 - localização do, e sua relação com o duodeno, 152
- Paneth, células de, 201
- Papez, 230
 - circuito de, 230
 - teoria de, 238
- Papila(s), 54
 - circunvaladas, 55
 - filiformes, 55
 - foliáceas, 55
 - fungiformes, 55
 - gustativas, 54
- Paraflóculo, 92
- Paramnésia, 246
- Paraplegia, 86
- Parassonias, 219

Paratireóides, 112
 - e o metabolismo do cálcio, 136
 - morfologia das, 136
 Paratormônio, 131, 137
 Parestesia, 61, 135
 Parkinson, doença de, 39, 89
 Parótida, 197
 Parto, complicações durante o, 222
 Pedúnculo(s), 81
 - cerebelar, 90
 - - médio, 81, 90
 - - superior, 92
 - cerebrais, 38
 - hipotalâmico, 117
 - mamilar, 106
 Pele, 55
 - estrutura do tegumento ou, 55
 - quente e úmida, 136
 - seca, 125
 - - fria e, 135
 Pêlos, músculos eretores dos, 100
 Pelve renal, 176
 Penfield, homúnculo de, 44, 60, 61
 - somestésico, 46
 Pênis, 192
 - artéria profunda do, 192
 - corte transversal do, 192
 - fáscia profunda do, 192
 - glândula do, 191
 - septo do, 192
 - veia dorsal do, 192
 Pepsina, 206
 Pepsinogênio, 207
 Peptidases, 208
 Peptídeos opióides, 28
 Perda
 - da consciência, 224
 - da libido, 125
 - da memória de curto prazo, 47
 Pericárdio, 162
 Perimísio, 72
 Périneo, 184
 Perineuro, 17
 Peristaltismo, 103, 204
 Pesadelos, 219
 Peso, aumento de, 135
 PET scan, 71, 227
 pH, tampão de, 180
 Pigmentos biliares, 89
 Píloro, 199
 - esfíncter do, 199
 Pílula anticoncepcional, 189
 Pineal, 39, 112
 - via que conecta a retina à, 129
 Pinealócitos, 127
 Pinocitose, 132
 Pirâmides renais, 176
 Placenta, 113
 Plasma, 161
 Platô, potenciais em, 79
 Plexo(s)
 - capilar, 119
 - coróide, 39
 - de Auerbach, 198
 - de Meissner, 197
 - hipogástrico, 196
 - mesentéricos superiores, 201
 - mioentérico, 197, 201
 - submucoso, 197
 Poiquiloteremia, 108
 Poliendocrinopatias auto-imunes, 158

Poliipeptídeo, 113
 Polissacarídeos, 206
 Pólo(s)
 - frontal, 33
 - occipital, 33
 - renais, localização das glândulas supra-renais sobre os, 141
 - temporal, 33
 Poro cutâneo, 107
 Potássio, 11
 Potencial(is)
 - de ação, 10, 13
 - - características do, 15
 - - de uma célula lisa, 79
 - - na tela do osciloscópio, 15
 - - trens de, 15
 - de repouso, 10
 - - registro do, 11
 - eletroquímico, 13
 - em platô, 79
 - gerador, 57
 - pós-sináptico, 19
 - receptor, 56
 - transmembranar, 10
 Prepúcio, 191
 Pressão
 - arterial, 53
 - - diastólica, 166, 169
 - - receptores de, 53
 - - regulação da, 169
 - - - mecanismos de curto prazo, 170
 - - - mecanismos de longo prazo, 171
 - - - mecanismos de médio prazo, 171
 - - sistêmica, controle da, 102
 - - sistólica, 165, 169
 - intra-ocular, 102
 - sensações de, 51
 Primeiro mensageiro, 115
 Primidona, 229
 Prinzmetal, angina de, 174
 Progesterona, 118, 140, 187
 Prolactina, 118
 - distúrbios hipofisários envolvendo a, 125
 Proprioceptores, 52, 76
 - fusos musculares, 77
 - órgãos tendinosos de Golgi, 77
 Proptose, 136
 Prosopagnosia, 47
 Prostaglandinas, 146, 192
 Próstata, 191
 Proteína(s), 206
 - carreadoras, 9
 - da membrana, 5
 - de canal ou aquaporinas, 6
 - G, 23
 - integrais, 3, 23
 - ligada ao cálcio, 139
 - metabolismo das, 142
 - periféricas, 3
 - plasmáticas, 137
 - transmembranares, 23
 - transportadoras ou carreadoras, 6, 114
 Pseudo-hermafroditismo, 148
 Pseudopuberdade precoce, 148
 Pseudotumor, 69
 Psiquismo e doença tireoidiana, 136
 Ptialina, 206
 Puberdade, 193
 Pupila, 101
 - contração da, 102
 - esfíncter da, 101

Purkinje, 93
 - camada de, 93
 - fibras de, 166
 Putame, 38, 87

Q

Queimação, dor em, 66
 Queratina, 56
 Quiasma óptico, 35
 Quilomícrons, 209
 Quimiorreceptores, 54, 56
 - que aferem as taxas de O₂ e CO₂ sanguíneos, 55
 - reflexos gerados pelos, 171
 Quimiotripsina, 206
 Quimiotripsinogênio, 207
 Quimo, 204
 - muito ácido, 205
 - rico em gordura, 205

R

Rafe, núcleos da, 67
 - magnos, 67
 - mediana, 218
 Raiz vestibular, 90
 Ramificação(ões)
 - arterial, tipos de, 164
 - nervosas, 21
 Ranvier, nodos de, 16
 Raquitismo, 139
 Reabsorção, 119
 - de água, 119
 - tubular, 178
 Receptor(es)
 - adrenérgicos, 149
 - auditivos, 53
 - da retina, 54
 - de AMPA, 27
 - de catecolaminas, 25
 - de dor, 63
 - de frio, 56
 - de Kainato, 27
 - de opióides, 67
 - de pressão arterial, 53
 - de sensibilidade, 52
 - - tátil cutânea, 52
 - - tecidual profunda, 52
 - de serotonina, 26, 71
 - do centro vasomotor, reflexos gerados pelos, 171
 - dopaminérgicos, 25
 - eletromagnéticos, 57
 - em serpentinas, 23
 - fásicos, 52
 - intracelulares, 114
 - M1, 24
 - M2, 24
 - membranares, mecanismos de ação hormonal iniciado em, 114
 - muscarínicos, 23
 - musculares e articulares, 53
 - neurotransmissores e seus, 22
 - - acetilcolina, 23
 - - aminoácidos neurotransmissores, 27
 - - catecolaminas, 24
 - - GABA, 27
 - - histamina, 26
 - - serotonina, 26
 - nicotínicos, 24
 - NMDA, 27

- noradrenérgicos, 26
- pré-sinápticos, 244
- químicos especiais, 55
- relacionados com o equilíbrio, 53
- sináptico, 19
- somestésicos, 51
- adaptação dos, 51
- classificação e características de, 54
- eletromagnéticos, 54
- estrutura do tegumento e, 55
- mecanorreceptores, 52
- nocirreceptores, 53
- quimiorreceptores, 54
- termorreceptores, 53
- transdução dos estímulos, 56
- superficiais ou de membrana, 114
- tônicos, 52
- Rechaço, fenômeno de, 94
- Reflexo(s), 84
- de defecação, 205
- de estiramento muscular, 84
- de retirada, 85
- duodenocólico, 205
- gastrocólico, 205
- gastroileal, 205
- medulares, 84
- miotático, 84
- mucoso, 205
- peritoneal, 205
- vestíbulo-ocular, 91
- Região(ões)
- do hipotálamo, 109
- dorso-lateral da área pré-frontal, 46
- olfatória, 105
- periventricular, 67
- septal, 104
- Registro do potencial de repouso, 11
- Regulação
- autonômica visceral durante o exercício, 103
- hormonal das funções sexuais femininas, 186
- ciclo mensal ou ciclo menstrual, 187
- hormônios gonadotróficos, 186
- hormônios ovarianos, 186
- pós-fecundação, 189
- renal, 180
- da concentração de cálcio e magnésio, 179
- das concentrações de Na^+ e K^+ , 179
- do cloreto e bicarbonato, 179
- do equilíbrio ácido-básico, 180
- Relações hepatoduodenocísticas, 203
- Relaxamento psicofísico, estado de, 216
- Renina, 146, 171, 177
- Renina-angiotensina-aldosterona, 146, 171
- Renshaw, células de, 84
- Resistência vascular periférica, 168
- Resposta(s)
- genitais à estimulação sexual, 190, 195
- isquêmica central, 171
- Ressonância magnética e paramagnética, 227
- Retículo sarcoplasmático, 72
- Retina, 54
- receptores da, 54
- via que conecta a, à pineal, 129
- Reto, 100, 197, 201
- ampola do, 202
- Retroalimentação, 24, 31
- Rexed, laminação de, 58
- Ribonuclease, 207
- Rim, 100, 175
- corte longitudinal do, 175
- Ritmos biológicos, 128
- Rizotomia, 67
- RNA, 217
- mensageiro, moléculas do, 116
- RNAse, 206
- Rubor, 65
- Rudimentos hipocâmpais, 37, 233
- Ruffini, terminações de, 51, 56, 76
- S**
- Sacarase, 206
- Sacarose, 206
- Saciedade, centro da, 108
- Saco
- endolinfático, 90
- escrotal, 191
- Sais biliares, 208
- Saliva digestiva, 206
- Sangue, 138
- circulação do, 167
- coagulação do, 138
- Sarcolema, 72
- Sarcômero, estrutura de um, 73
- Sarcoplasma, 72
- Schwann, célula de, 16
- Secreção(ões)
- da insulina, controle da, 155
- de aldosterona, 145
- de androgênios, 146
- de melatonina e doenças, 130
- digestivas, 205
- do intestino delgado, 208
- do intestino grosso, 208
- e funções hepáticas, 208
- e suas ações enzimáticas, 206
- esofagianas e gástricas, 206
- pancreáticas, 207
- salivar, 206
- do córtex da supra-renal, anormalidades da, 146
- aldosteronismo, 148
- hipersecreção dos hormônios, 147
- hipossecreção dos hormônios, 146
- síndrome supra-renal, 148
- do cortisol, controle da, 145
- tubular, 179
- Secretina, 208
- Sede, estado de, 108
- Segundo mensageiro, 115
- Seio dural, 119
- Sêmen, 192
- Semialdeído succínico, 27
- Sensação(ões)
- de calor, 51
- de dor, 51
- de frio, 51
- de pressão, 51
- de tato, 51
- do paladar, 54
- e córtex somestésicos, 60
- epicrítica, 56
- interpretação psíquica das, 57
- viscerais, 225
- Sensibilidade, 129
- receptores de, 52
- tátil, 56
- tecidual à insulina, 129
- Sensores, 9
- de calor, 56
- de voltagem, 9
- Septo, 35
- do pênis, 192
- pelúcido, 35
- Seringomielia, 61
- Serotonina, 26, 67, 218
- inibidores seletivos da recaptação da, 229
- receptores de, 26, 71
- síntese e degradação da, 26
- Sertoli, células de, 191
- Sexo, 182
- cefaléia relacionada à atividade sexual, 69
- determinação do, e formação da genitália, 182
- Sheehan, síndrome de, 124
- Sigmóide, 162
- aórtica, 162
- pulmonar, 162
- Sinapse(s), 18
- axo-axônica, 18
- axo-dendrítica, 18
- axo-sômica, 18
- elétrica, 18
- excitatórias, 19, 244
- inibitórias, 19
- mecanismo pré-sináptico de controle da atividade de uma, 25
- neurônio-neurônio, 18
- química, 18
- elementos de uma, 19
- Sinapsinas, 19
- Síndrome(s)
- arquicerebelar, 94
- cerebelares, 94
- comissural, 61
- de Brown-Séquard, 61, 86
- de Cushing, 147
- de Klüver-Bucy, 238
- de Korsakoff, 246
- de Sheehan, 124
- do cólon irritável, 210
- extrapiramidais, 39, 88
- geral da adaptação, 252
- medulares, 86
- motoras, 85
- neocerebelar, 95
- neuro-hipofisárias, 126
- paleocerebelar, 95
- radicular, 86
- septal, 235
- somestésicas, 61
- supra-renal, 148
- Sinergista, músculo, 76
- Sínfise púbica, 177
- Sinusites, 69
- Sistema(s)
- circulatório, anatomia do, 161
- coração, 161
- vasos sanguíneos, 164
- craniossacral, 99
- de condução cardíaca, 163
- de temporização circadiana, 128
- digestório, 197-210
- anatomia, 197
- cavidade oral, 198
- estômago, 199
- faringe e esôfago, 199
- glândulas anexas, 202
- intestino delgado, 200
- intestino grosso e o reto, 201
- digestão, 208
- distúrbios comuns do, 209
- movimentos digestórios, 203
- deglutição, 203
- especiais gastrintestinais, 205

- - - mastigação, 203
- - - peristáltico e de mistura, 204
- - secreções digestivas, 205
- - - do intestino delgado, 208
- - - do intestino grosso, 208
- - - e funções hepáticas, 208
- - - esofagianas e gástricas, 206
- - - pancreáticas, 207
- - - salivar, 206
- do AMP cíclico, 114
- dopaminérgico mesolímbico, 236
- endócrino, 111
- estriado-pálido ventral, 235
- extrapiramidal, 81, 87-95
- e cerebelo, 92
- - gânglios da base e as síndromes piramidais, 87
- - neuroquímica do, 87
- - vestibular, 90
- límbico, 230-240
- - componentes do, 230
- - - amígdala ou corpo amigdalóide, 233
- - - centros límbicos do diencefalo, 236
- - - centros límbicos do tronco cerebral, 236
- - - corticais, 231
- - - estriado-pálido ventral, 235
- - - formação hipocampal, 232
- - - o septo e as estruturas mediais do cérebro, 235
- - conexões límbicas, 237
- - estruturas que compõem o, 231
- - fisiologia do, 237
- - neuroquímica do comportamento
 - emocional, 240
- nigroestriatal, 28
- noradrenérgicos, 240
- parassimpático, 101
- piramidal, 81
- porta-hipofisário, 120
- - diagrama do, 119
- renina-angiotensina-aldosterona, 146, 171
- reprodutor masculino, 191
- reticular ativador ascendente, 213
- retículo sarcoplasmático, 73
- septo-banda diagonal, 235
- serotoninérgicos, 240
- simpático, 100
- tálamo-cortical, 214
- tampão bicarbonato, 180
- temporizador do hipotálamo e a pineal, 128
- toracolombar, 99
- trigêmeo-vascular, 71
- vestibular, 90
- - aparelho vestibular e suas relações, 90
- - neuroquímica do, 91
- Sistema nervoso, 99-103
- autônomo, 99
- - controle do, 109
- - diferenças entre o simpático e o parassimpático, 99
- - - anatômicas, 100
- - - fisiológicas, 102
- - - neuroquímica, 102
- - e estresse, 253
- - regulação autonômica visceral durante o exercício, 103
- central, 16
- parassimpático, 99
- periférico, 16
- segmentar, 33
- simpático, 99
- supra-segmentar, 33
- Sistema urinário, 175-181
- néfron, 177
- - anatomia básica do, 177
- - funções do, e formação da urina, 177
- - filtração glomerular, 178
- - reabsorção tubular, 178
- - regulação renal da concentração de cálcio e magnésio, 179
- - - regulação renal das concentrações de Na^+ e K^+ , 179
- - - regulação renal do cloreto e bicarbonato, 179
- - - regulação renal do equilíbrio ácido-básico, 180
- - secreção tubular, 179
- órgãos urinários, 175
- - bexiga, 177
- - rim, 175
- - ureter, 176
- - uretra, 177
- Sístole, 165
- Sódio-potássio, bomba de, 11
- Somatomedinas, 121
- Somestesia, 51-61
- córtex somestésico e as sensações, 60
- interpretação psíquica das sensações, 57
- receptores da, 51
- - adaptação dos, 51
- - eletromagnéticos, 54
- - estrutura do tegumento e, 55
- - mecanorreceptores, 52
- - nocirreceptores, 53
- - quimiorreceptores, 54
- - termorreceptores, 53
- - transdução dos estímulos, 56
- terminologia e síndromes somestésicas, 61
- vias somestésicas, 58
- - dorsal da medula ou via epicrítica, 59
- - espino-cerebelar, 60
- - espino-talâmica antro-lateral, 60
- - trigeminal, 61
- Sonambulismo, 219
- Sono, 109
- de ondas lentas, 216
- e suas fases, 216
- - profundo ou paradoxal, 217
- - superficial, 216
- hipotálamo e influência sobre o, 109
- memória e o, 219, 245
- não-REM, 217
- REM, 217
- sincronizado, 216
- tônico, 217
- transtornos do, 219
- Sonolência, 225
- Sono-vigília, ciclo (v. Ciclo sono-vigília)
- Sons, percepção dos, 46
- Starling, lei de, 168
- Subículo, 47, 233
- Substância(s)
- branca, 33, 58
- cinzenta, 33, 58, 100
- - periaquedutal, 67, 106
- gelatinosa do núcleo do trigêmeo, 67
- negra, 89
- P, 27, 88
- que agem sobre o ciclo sono-vigília, 218
- Subtálamo, 39, 41, 89
- Suco
- gástrico, 206
- intestinal ou entérico, 206, 208
- pancreático, 202
- Sucrase, 208
- Sudorese, 103, 107
- Sulco
- calcarino, 36, 47
- de Sylvius, 34
- hipocampal, 35
- hipotalâmico, 39, 104
- intraparietal, 36
- occipito-temporal, 35
- parieto-occipital, 36
- rinal, 35
- subcaloso, 38
- sublingual, 35
- Supra-renal, 100, 112 (v.tb. Glândula supra-renal)
- córtex da, 254
- - zonas constituintes do, 142
- medula da, 254
- Sylvius, sulco de, 34
- T**
- Tálamo, 38, 40, 236
- complexo ventrobasal do, 59
- estrato zonal do, 40
- núcleos do,
 - - intralaminares, 66
 - - principais, 214
- vista lateral do, 40
- Tampão(ões)
- ácido-básicos, 180
- de pH, 180
- fosfato, 180
- Tanócitos, 120
- Taquicardia, 136
- Taquiquininas, 27
- Tato, 51
- discriminativo, 60
- leve, 56
- sensação de, 51
- Taxa
- de ejeção ventricular, 165
- de glicose, 152
- Teca, 188
- Tecido(s)
- adiposo, 121, 134
- efeito(s), 118
- - dos diversos hormônios hipofisários sobre os, e órgãos, 118
- - sobre armazenamento de glicose nos, 154
- erétil, 192
- Técnicas de coloração tecidual, 43
- Telencéfalo, 33
- centro branco medular do, 37
- conexões eferentes com o, 106
- lobo, 34
- - frontal, 34
- - insular, 36
- - límbico, 36
- - occipital, 36
- - parietal, 36
- - temporal, 36
- núcleo da base do, 33, 38
- Temperatura, 107
- peritesticular, 194
- regulação da, 107
- Temporização circadiana, sistema de, 128
- Tenda do cerebelo, 92
- Tensão emocional, espasmo vascular devido a, ou estresse, 69
- Tentório, 92
- Teoria, 16
- da condução saltatória, 16
- de MacLean, 238

- de Papez, 238
 - Terminações
 - de Krause, 51
 - de Ruffini, 51, 56, 76
 - nervosas livres, 52, 56, 63
 - nociceptivas dos vasos, 71
 - Terminal pré-sináptico, 18
 - Termorreceptores, 53, 56
 - Terror noturno, 219
 - Testículos, 112, 191, 193
 - Testosterona, 118, 140, 193
 - efeitos da, 194
 - Tetania hipoparatiroidiana, 140
 - Tetraplegia, 86
 - Timina, 112
 - Timo, 112
 - Timosina, 112
 - Tímpano, 53
 - Tireoglobulina(s), 133
 - hidrólise de, 133
 - iodização dos resíduos de tirosina da, 133
 - síntese das, 133
 - Tireóide, 112, 131
 - doença da, e psiquismo, 136
 - função da, 134
 - - distúrbios da, 135
 - morfologia da, 131
 - Tireoidite, 135
 - de Hashimoto, 135
 - subaguda, 136
 - Tireoperoxidase, 133
 - Tireotrofina, 122
 - Tirosina, 22, 24
 - iodização dos resíduos de, da tireoglobulina, 133
 - Tiroxina, 131
 - Tomografia computadorizada, 71, 227
 - Tonsila do cerebelo, 92
 - Tônus muscular, alterações do, 88
 - Topiramato, 229
 - Topografia cerebral, 216
 - Tórax, 199
 - e abdome, linhas de referência usuais na face do, 199
 - localização do coração, 162
 - Tosse, cefaléia benigna da, 69
 - Tractotomia medular ou bulbar, 67
 - Transcortina, 143
 - Transdução, 51
 - dos estímulos, 56
 - - num corpúsculo de Paccini, 57
 - sensorial, definição, 51
 - vestibular, mecanismo de, 90
 - Transdutor neuroendócrino, 129
 - Transmissão sináptica, 18-32
 - características da, 20
 - mecanismo geral da, 19
 - mediadores ou moduladores sinápticos, 27
 - neurotransmissores e seus receptores, 22
 - - acetilcolina, 23
 - - aminoácidos neurotransmissores, 27
 - - catecolaminas, 24
 - - GABA, 27
 - - histamina, 26
 - - serotonina, 26
 - processamento de informações nos neurônios, 21
 - sinapses químicas, 18
 - Transtorno(s)
 - ansiosos, 249
 - de pesadelo, 219
 - de sonambulismo, 219
 - de terror noturno, 219
 - do sono, 219
 - mental, 219
 - Traquéia, 100
 - glândula tireóide e suas relações com a laringe e com a, 131
 - Trato(s)
 - bulbo-espinhal, 58
 - córtico-espinhal, 38, 81
 - - lateral, 58
 - córtico-nuclear, 38, 81
 - córtico-pontino, 38, 81
 - cuneiforme, 58
 - cúneo-cerebelar, 92
 - digestivo, 22
 - espinhal-olivar, 58
 - espino-cerebelar, 58
 - - anterior, 92
 - - dorsal, 58, 60
 - - posterior, 92
 - - ventral, 58, 60
 - espino-talâmico lateral, 58, 66
 - espino-tectal, 58
 - espino-vestibular, 58
 - extrapiramidais, ação dos, sobre a medula, 85
 - gastrointestinal, glândulas do, 112
 - grácil, 58
 - hipotálamo-hipofisário, 105
 - mamilo-talâmico, 106
 - olfatório, 35
 - olivo-espinhal, 58
 - óptico, 38
 - retículo-espinhal, 58, 85
 - rubro-espinhal, 58, 85
 - tecto-espinhal, 58
 - túbero-hipofisário, 105
 - túbero-infundibular, 119, 123
 - vestibulo-cerebelar, 90
 - vestibulo-espinhal, 58, 85, 90
 - Traumatismo(s)
 - lesões cerebrais decorrentes de, 222
 - perinatal, 222
 - Tremor(es)
 - cerebelar, 93
 - das extremidades, 136
 - de intenção, 94
 - Trigêmeo, 69 (*v.tb.* Nervo trigêmeo)
 - neuralgia do, 69
 - substância gelatinosa do, 67
 - Trígono
 - habenular, 41
 - olfatório, 36
 - Triiodotironina, 131
 - Tripsina, 206
 - Tripsinogênio, 207
 - Triptofano-hidroxilase, 26
 - Trofoblasto, 186
 - Trompa, 53
 - de Eustáquio, 53
 - de Falópio, 183
 - Tronco(s)
 - cerebral, centros límbicos do, 236
 - encefálico, 66, 91, 213
 - - núcleos do, 100
 - ganglionares, 101
 - Tropomiosina, 73
 - Troponina, 73, 79
 - C, 75
 - Tuba uterina, 183
 - transporte do óvulo na, 185
 - Túber cinéreo, 35, 40, 123
 - Tubérculo olfatório, 231
 - Túbulos, 191
 - renais, 177
 - seminíferos, 191
 - Tumores, 69, 222
 - cerebrais, 223
 - Túnica, 164
 - adventícia, 164
 - albugínea, 192
 - íntima, 164
 - muscular, 200
- ## U
- Úlcera péptica, 210
 - Unco, formação do, 47, 231
 - Uncus, 36
 - Unidade motora, 83
 - Ureter, 100, 176
 - Uretra, 177, 184
 - esponjosa, 191
 - intramural, 191
 - óstio da, 191
 - prostática, 191
 - Urina, 102
 - funções do néfron e formação da, 177
 - - filtração glomerular, 178
 - - reabsorção tubular, 178
 - - regulação renal, 180
 - - - da concentração de cálcio e magnésio, 179
 - - - das concentrações de Na⁺ e K⁺, 179
 - - - do cloreto e bicarbonato, 179
 - - - do equilíbrio ácido-básico, 180
 - - secreção tubular, 179
 - Útero, 183
 - Utrículo, 90
- ## V
- Vagina, 184
 - óstio da, 184
 - Valproato, 229
 - Valva(s), 163
 - mitral, 162
 - - as cúspides da, 163
 - tricúspide, 162
 - Válvula ileocecal, 201, 205
 - Vascularização jejunoileal, 201
 - Vasoconstrição periférica, 107
 - Vasodilatação periférica, 107
 - Vasodilatadores, 71
 - Vasopressina, 118, 171
 - Vasos, 164
 - quilíferos, 201
 - sangüíneos, 164
 - - abdominais, 100
 - - periféricos, 100
 - Vater, ampola de, 202
 - Veia(s), 165
 - cava, 162
 - dorsal do pênis, 192
 - mesentéria inferior e superior, 201
 - porta hipofisária, 119
 - pulmonar, 162
 - Ventrículos, 161
 - Verme cerebelar, 92
 - Vesícula(s)
 - biliar, 197, 203
 - sinápticas, 18, 244
 - Vestíbulo, 53

- Via(s)
- córtico-olivar, 92
 - córtico-pontocerebelar, 92
 - córtico-reticular, 92
 - cúneo-cerebelar, 92
 - da dor, 66
 - - contínua, 66
 - - em pontada, 66
 - espino-talâmica, 215
 - extrapiramidal, 81
 - parietal, 64
 - piramidal, 81
 - somestésicas, 58
 - - dorsal da medula ou via epicrítica, 59
 - - espino-cerebelar, 60
 - - espino-talâmica antro-lateral, 60
 - - trigeminal, 61
 - visceral, 64
- Vida reprodutiva e menopausa, 190
- Vigabatrina, 229
- Vilositades intestinais, 200
- Visão, áreas associativas da, 83
- Visceroceptores, 52
- Vitamina D, 139
- Vitiligo, 140
- Vômitos, 205
- náuseas e, 209
- Vulva, 184
- W**
- Weigert, técnica de coloração de, 43
- Wernicke, área de, 82
- Wilson, doença de, 89
- Z**
- Zigoto, 184